

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kisqali 200 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur ribocikliba sukcinātu, kas atbilst 200 mg ribocikliba (*ribociclibum*).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra apvalkotā tablete satur 0,344 mg sojas lecitīna.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete (tablete).

Gaiši pelēcīgi violeta, apaļa, izliekta tablete, ar nošķeltām malām (apmēram 11,1 mm diametrā), bez dalījuma līnijas, ar iespiestu “RIC” vienā pusē un “NVR” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Agrīns krūts vēzis

Kisqali ir paredzēts adjuvantai terapijai pacientiem ar hormonu receptora (HR)-pozitīvu cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2 (HER2)-negatīvu agrīnu krūts vēzi ar augstu recidīva risku kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru (atlasēs kritērijus skatīt 5.1. apakšpunktā).

Sievietēm pre- vai perimenopauzē vai vīriešiem aromatāzes inhibitors jākombinē ar luteinizējošo hormonu atbrīvojošā hormona (LHAH) agonistu.

Progresējošs vai metastātisks krūts vēzis

Kisqali ir paredzēts ārstēšanai sievietēm ar HR-pozitīvu, HER2-negatīvu lokāli progresējošu vai metastātisku krūts vēzi kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru vai fulvestrantu kā sākotnējā endokrīni balstītā terapija, vai sievietēm, kuras iepriekš saņēmušas endokrīno terapiju.

Sievietēm pre- vai perimenopauzē endokrīnā terapija jākombinē ar LHAH agonistu.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana ar Kisqali jāuzsāk ārstam ar pieredzi pretvēža terapijas lietošanā.

HR pozitīva, HER2-negatīva testēšana

Pacientu izvēle ārstēšanai ar Kisqali, pamatojoties uz HR un HER2 audzēja ekspresiju, ir jānovērtē ar CE marķējumu marķētu *in vitro* diagnostikas (IVD) medicīnisko ierīci ar atbilstošu paredzēto mērķi. Ja IVD ar CE marķējumu nav pieejama, jāizmanto alternatīvs apstiprināts tests.

Devas

Agrīns krūts vēzis

Ieteicamā deva ir 400 mg (divas 200 mg apvalkotās tabletes) ribocikliba vienu reizi dienā 21 dienu pēc kārtas, kam seko 7 dienas bez ārstēšanas, kas kopā veido pilnu 28 dienu ciklu. Pacientēm ar agrīnu krūts vēzi Kisqali jālieto, līdz tiek pabeigta 3 gadu ārstēšana vai līdz slimības recidīvam, vai nepieņemamai toksicitātei.

Ja Kisqali lieto kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru (AI), AI jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā nepārtraukti visu 28 dienu cikla laikā. Lai iegūtu sīkāku informāciju, lūdzu, skatiet AI zāļu aprakstu (ZA).

Sievietēm pre- vai perimenopauzē vai vīriešiem aromatāzes inhibitors jākombinē ar LHAH agonistu.

Progresējošs vai metastātisks krūts vēzis

Ieteicamā deva ir 600 mg (trīs 200 mg apvalkotās tabletes) ribocikliba vienu reizi dienā 21 dienu pēc kārtas, kam seko 7 dienas bez ārstēšanas; tas kopā veido pilnu 28 dienu ciklu. Pacientiem ar progresējušu vai metastātisku krūts vēzi ārstēšana jāturpina tik ilgi, kamēr pacientam no terapijas ir klīnisks ieguvums vai līdz rodas nepieņemama toksicitāte.

Kisqali lietojot kombinācijā ar AI, AI jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā nepārtraukti visā 28 dienu cikla garumā. Sīkāku informāciju skatīt AI zāļu aprakstā (ZA).

Kisqali lietojot kombinācijā ar fulvestrantu, fulvestrants jāievada intramuskulāri 1., 15. un 29. dienā, un turpmāk reizi mēnesī. Sīkāku informāciju skatīt fulvestranta ZA.

Sieviešu pre- un perimenopauzē ārstēšanai ar apstiprināto Kisqali kombināciju jāietver arī LHAH agonists atbilstoši vietējai klīniskai praksei.

Devas pielāgošana

Smagu vai nepanesamu nevēlamu reakciju (NR) gadījumā var būt nepieciešama īslaicīga zāļu lietošanas pārtraukšana, devas samazināšana vai Kisqali lietošanas pārtraukšana. Ja nepieciešama devas samazināšana, 1. tabulā uzskaitītas ieteicamās devas samazināšanas vadlīnijas.

1. tabula Ieteicamās devas pielāgošanas vadlīnijas

	Kisqali	
	Deva	200 mg tablešu skaits
Agrīns krūts vēzis		
Sākotnējā deva	400 mg/dienā	2
Devas samazināšana	200 mg*/dienā	1
Progresējošs vai metastātisks krūts vēzis		
Sākotnējā deva	600 mg/dienā	3
Pirmā devas samazināšana	400 mg/dienā	2
Otrā devas samazināšana	200 mg*/dienā	1
* Ja ir nepieciešama tālāka devas samazināšana zem 200 mg/dienā, ārstēšana ir pilnībā jāpārtrauc.		

2., 3., 4., 5 un 6. tabulā sniegts rekomendāciju kopsavilkums devas pārtraukšanai, samazināšanai vai Kisqali lietošanas pārtraukšanai noteiktu NR gadījumā. Katra pacienta ārstēšanas plānam jābūt balstītam uz ārstējošā ārsta klīnisko vērtējumu, ņemot vērā individuālo ieguvuma/riska novērtējumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kisqali ir jāveic pilnas asinsainas analīze. Pēc ārstēšanas uzsākšanas pilna asinsaina jānosaka ik pēc 2 nedēļām pirmo 2 ciklu laikā, sākot katru no nākamajiem 4 cikliem, tālāk pēc klīniskām indikācijām.

2. tabula Devas pielāgošana un ārstēšana – Neitropēnija

	1. vai 2. pakāpe* (ANS 1 000/mm ³ - ≤ NZR)	3. pakāpe* (ANS 500 - < 1 000/mm ³)	3. pakāpe* febrila neitropēnija**	4. pakāpe* (ANS < 500/mm ³)
Neitropēnija	Nav nepieciešama devas pielāgošana	Devas pārtraukšana, līdz sasniegta ≤ 2. pakāpe. Atsāciet Kisqali iepriekšējā devas līmenī. Ja atjaunojas 3. pakāpes toksicitāte: devas pārtraukšana līdz ≤ 2 pakāpes atlabšanai, tad atsāciet Kisqali un samaziniet devu par 1 līmeni.	Devas pārtraukšana, līdz sasniegta ≤ 2. pakāpe. Atsāciet Kisqali un samaziniet devu par 1 līmeni	Devas pārtraukšana, līdz sasniegta ≤ 2. pakāpe. Atsāciet Kisqali un samaziniet devu par 1 līmeni.
* Pakāpes atbilstoši CTCAE Versijai 4,03 (CTCAE= <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji)). ** 3. pakāpes neitropēnija ar vienreizēju drudzi > 38,3°C (vai 38°C un vairāk ilgāk par vienu stundu un/vai vienlaicīga infekcija). ANS – absolūtais neitrofilo leukocītu skaits; NZR –normas zemākā robeža				

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kisqali jāveic aknu funkcionālie testi (AFT). Pēc ārstēšanas uzsākšanas AFT jāveic ik pēc 2 nedēļām pirmo 2 ciklu laikā, sākot katru no nākamajiem 4 cikliem, tālāk pēc klīniskām indikācijām. Ja novērotas ≥ 2. pakāpes izmaiņas, ieteicama biežāka novērošana.

3. tabula Devas pielāgošana un ārstēšana – Hepatobiliārā toksicitāte

	1. pakāpe* (> NAR – 3 x NAR)	2. pakāpe* (> 3 līdz 5 x NAR)	3. pakāpe* (> 5 līdz 20 x NAR)	4. pakāpe* (> 20 x NAR)
AsAT un/vai ALAT pieaugums no sākotnējā līmeņa**, bez kopējā bilirubīna pieauguma virs 2 x NAR	Nav nepieciešama devas pielāgošana.	Sākotnēji < 2. pakāpe: Devas pārtraukšana līdz atlabšanai ≤ sākotnējo pakāpi, tad atsāciet Kisqali iepriekšējā devas līmenī. Ja atkārtojas 2. pakāpe, atsāciet Kisqali nākamajā zemākajā devas līmenī.	Kisqali devas pārtraukšana līdz atlabšanai ≤ sākotnējo pakāpi, tad atsāciet nākamajā zemākajā devas līmenī. Ja atkārtojas 3. pakāpe, pārtrauciet Kisqali lietošanu.	Pārtrauciet Kisqali lietošanu.
		Sākotnēji=2. pakāpe: Bez devas pārtraukuma.		
Kombinēts AsAT un/vai ALAT pieaugums kopā ar kopējā bilirubīna pieaugumu bez holestāzes	Ja pacientiem rodas ALAT un/vai AsAT > 3x NAR kopā ar kopējo bilirubīnu > 2x NAR neatkarīgi no sākotnējās pakāpes, pārtrauciet Kisqali lietošanu.			

* Pakāpes atbilstoši CTCAE Versijai 4,03 (CTCAE= *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji)).

** Sākotnēji = pirms ārstēšanas uzsākšanas

NAR – augšējā normas robeža

Visiem pacientiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kisqali jānovērtē EKG.

Ārstēšana ar Kisqali jāuzsāk tikai pacientiem, kuru QTcF vērtība ir mazāka par 450 ms. Pēc ārstēšanas uzsākšanas EKG jāatkārto apmēram pirmā cikla 14. dienā turpmāk, saskaņā ar klīniskām indikācijām.

Pacientiem ar agrīnu krūts vēzi un progresējošu vai metastātisku krūts vēzi QTcF pagarināšanās gadījumā ārstēšanas laikā ieteicama biežāka EKG monitorēšana.

4. tabula Devas pielāgošana un ārstēšana – QT pagarināšanās

QTcF* pagarinājums	Agrīns krūts vēzis	Progresējošs vai metastātisks krūts vēzis
> 480 ms un ≤ 500 ms	Kisqali devas lietošanas pārtraukšana, kamēr QTcF atjaunojas līdz < 481 ms	Atsāciet ārstēšanu nākamajā zemākajā devas līmenī.
	Atsāciet ārstēšanu tādā pašā devas līmenī.	Atsāciet ārstēšanu nākamajā zemākajā devas līmenī.
	Ja atkārtojas QTcF ≥ 481 ms, pārtrauciet Kisqali lietošanu, kamēr QTcF atjaunojas līdz < 481 ms, un tad atsāciet lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī.	
> 500 ms	Pārtrauciet Kisqali lietošanu, kamēr QTcF atjaunojas līdz < 481 ms, tad atsāciet lietošanu nākamajā zemākajā devas līmenī. Ja atkārtojas QTcF > 500 ms, pārtrauciet Kisqali lietošanu.	
Ja QTcF intervāls pagarinās līdz vairāk par 500 ms vai rodas vairāk par 60 ms izmaiņas no sākotnējā rādītāja kombinācijā ar torsade de pointes vai polimorfu ventrikulāru tahikardiju, vai nopietnas aritmijas pazīmēm/simptomiem, pilnībā pārtrauciet Kisqali lietošanu.		
Piezīme: ja lietojot 200 mg devu, nepieciešams turpināt devas samazināšanu, Kisqali lietošana jāpārtrauc.		
*QTcF - QT intervāls, kas koriģēts pēc Fridericia formulas.		

5. tabula Devas pielāgošana un ārstēšana – intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts

	1. pakāpe* (asimptomātisks)	2. pakāpe* (simptomātisks)	3. vai 4. pakāpe* (smags)
IPS/pneimonīts	Nav nepieciešama devas pielāgošana. Uzsāciet atbilstošu medicīnisko terapiju un novērojiet pēc klīniskajām indikācijām.	Devas pārtraukšana līdz atlabšanai līdz ≤ 1. pakāpei, tad atsāciet Kisqali nākamajā zemākajā devas līmenī.**.	Pārtrauciet Kisqali lietošanu.
* Pakāpes atbilstoši CTCAE Versijai 4,03 (CTCAE= <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji)).			
** Apsverot Kisqali lietošanas atsākšanu, jāveic individuāls ieguvuma/riska novērtējums.			
IPS = intersticiāla plaušu slimība			

6. tabula Devas pielāgošana un ārstēšana – Citas toksicitātes*

Citas toksicitātes	1. vai 2. pakāpe**	3. pakāpe**	4. pakāpe**
	Nav nepieciešama devas pielāgošana. Uzsāciet atbilstošu medicīnisko terapiju un novērojiet pēc klīniskajām indikācijām.	Devas pārtraukšana līdz atlabšanai līdz ≤ 1. pakāpei, tad atsāciet Kisqali iepriekšējā devas līmenī. Ja atkārtojas 3. pakāpe, atsāciet Kisqali nākamajā zemākajā devas līmenī.	Pārtrauciet Kisqali lietošanu.
* Izņemot neitropēniju, hepatotoksicitāti, QT intervāla pagarināšanos un IPS/pneimonītu.			
** Pakāpes atbilstoši CTCAE Versijai 4,03 (CTCAE= <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> (vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji)).			

Toksicitātes gadījumā skatīt vienlaikus lietotā AI, fulvestranta vai LHAH agonista ZA par devas pielāgošanas vadlīnijām un citu drošuma informāciju.

Devas pielāgošana Kisqali lietošanai ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem un jāapsver lietošana kopā ar citām zālēm ar mazāku potenciālu inhibēt CYP3A4. Ja pacientiem ir jādod spēcīgs CYP3A4 inhibitors vienlaicīgi ar ribociklibu, tad Kisqali deva jāsamazina (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri lieto 600 mg ribocikliba dienā un kuri nevar izvairīties no spēcīga CYP3A4 inhibitora vienlaicīgas lietošanas uzsākšanas, deva jāsamazina līdz 400 mg.

Pacientiem, kuri lieto 400 mg ribocikliba dienā un kuri nevar izvairīties no spēcīga CYP3A4 inhibitora vienlaicīgas lietošanas uzsākšanas, deva jāsamazina līdz 200 mg.

Pacientiem, kuriem zāļu deva ir samazināta līdz 200 mg dienā un kuri nevar izvairīties no spēcīga CYP3A4 inhibitora vienlaicīgas lietošanas uzsākšanas, ārstēšana ar Kisqali jāpārtrauc.

Mainīguma starp pacientiem dēļ ieteicamie devas pielāgojumi var nebūt optimāli visiem pacientiem, tāpēc ieteicams rūpīgi uzraudzīt, vai nerodas toksicitātes pazīmes. Ja tiek pārtraukta spēcīgā inhibitora lietošana, tad pēc vismaz 5 spēcīgā CYP3A4 inhibitora pusperiodiem Kisqali deva jāmaina uz devu, kas lietota pirms spēcīgā CYP3A4 inhibitora lietošanas uzsākšanas (skatīt 4.4., 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem. Pacietiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ieteicama 200 mg sākuma deva. Kisqali nav pētīts krūts vēža pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 4.4., 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Nav nepieciešama devas pielāgošana pacientiem ar agrīnu krūts vēzi un aknu darbības traucējumiem (skatīt 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi un viegliem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* A klase) devas pielāgošana nav nepieciešama; pacientiem ar vidēji smagiem (*Child-Pugh* B klase) un smagiem aknu darbības traucējumiem (*Child-Pugh* C klase) var būt pastiprināta ribocikliba iedarbība (mazāk nekā divas reizes) un ieteicamā sākuma deva ir 400 mg Kisqali vienu reizi dienā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Kisqali drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Gados vecāki cilvēki

Pacientiem virs 65 gadu vecuma nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Kisqali jālieto iekšķīgi vienu reizi dienā neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacienti jāmudina lietot devu katru dienu aptuveni vienā un tajā pašā laikā, vēlams no rīta. Ja pacientam pēc devas lietošanas bijusi vemšana vai tikusi izlaista deva, papildu devu tajā dienā lietot nedrīkst. Nākamā parakstītā deva jālieto parastajā laikā. Tabletes jānorij veselas, un tās pirms norīšanas nedrīkst sakošļāt, sasmalcināt vai sadalīt. Nedrīkst lietot nevienu tableti, kura ir bojāta, saplaisājusi vai citādi bojāta.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu, zemesriekstiem, soju vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Kritiska viscerālo orgānu slimība

Ribocikliba efektivitāte un drošums nav pētīts pacientiem ar kritisku viscerālo orgānu slimību.

Neitropēnija

Atkarībā no neitropēnijas smaguma ārstēšana ar Kisqali var tikt īslaicīgi pārtraukta, samazināta vai pilnībā pārtraukta, kā tas aprakstīts 2. tabulā (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Hepatobiliārā toksicitāte

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kisqali jāveic aknu funkcionālie testi. Pēc ārstēšanas uzsākšanas jāuzrauga aknu darbība (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Atkarībā no transamināžu pieauguma smaguma ārstēšana ar Kisqali var tikt īslaicīgi pārtraukta, samazināta vai pilnībā pārtraukta, kā tas aprakstīts 3. tabulā (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu). Ieteikumi pacientiem, kuriem sākotnēji ir paaugstināts AsAT/AlAT ≥ 3 . pakāpi, nav izstrādāti.

QT intervāla pagarināšanās

Pacientiem, kuriem jau ir vai kuriem ir ievērojams risks rasties pagarinātam QTc, jāizvairās no Kisqali lietošanas. Tas ietver pacientus:

- ar gara QT intervāla sindromu;
- ar nekontrolētu vai nozīmīgu sirds slimību, ieskaitot nesenu miokarda infarktu, sastrēguma sirds mazspēju, nestabilu stenokardiju un bradikardijas;
- ar elektrolītu patoloģijām.

Jāizvairās no Kisqali lietošanas kopā ar zālēm, par kurām zināms, ka tās pagarina QTc intervālu un/vai spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, jo tas var radīt klīniski nozīmīgu QTcF intervāla pagarināšanos (skatīt 4.2., 4.5. un 5.1. apakšpunktu). Ja nav iespējams izvairīties no Kisqali lietošanas vienlaikus ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, Kisqali deva ir jāmaina, kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā.

Pamatojoties uz pētījumā E2301 (MONALEESA-7) iegūtajiem datiem, Kisqali nav ieteicams lietot kombinācijā ar tamoksifēnu (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Agrīns krūts vēzis

Pētījumā O12301C (NATALEE) 19 (0,8%) pacientiem, kuri saņēma Kisqali un AI, novēroja QTcF intervāla pagarināšanos par > 60 ms, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas, jānovērtē EKG. Ārstēšana ar Kisqali jāuzsāk tikai pacientiem ar QTcF rādītāju mazāku par 450 ms. EKG jāatkārto aptuveni pirmā cikla 14. dienā un turpmāk atbilstoši klīniskajām indikācijām (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar agrīnu krūts vēzi atbilstoša seruma elektrolītu (tostarp kālija, kalcija, fosfora un magnija) uzraudzība jāveic pirms ārstēšanas uzsākšanas, pirmo 6 ciklu sākumā un turpmāk atbilstoši klīniskām indikācijām. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kisqali un ārstēšanas ar Kisqali laikā, jākorrigē jebkuras novirzes no normas.

Pamatojoties uz novēroto QT intervāla pagarināšanos ārstēšanas laikā, terapija ar Kisqali var būt īslaicīgi jāpārtrauc, jāsamazina vai pilnībā jāpārtrauc, kā tas aprakstīts 4. tabulā (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Progresējošs vai metastātisks krūts vēzis

Pētījumā E2301 (MONALEESA-7) QTcF intervāla pagarināšanos > 60 ms no sākotnējā rādījuma novēroja 14/87 (16,1%) pacientiem, kuri saņēma Kisqali un tamoksifēnu, un 18/245 (7,3%) pacientiem, kuri saņēma Kisqali un nesteroīdo aromatāzes inhibitoru (NSAI).

Pirms ārstēšanas uzsākšanas jānovērtē EKG. Ārstēšanu ar Kisqali var uzsākt tikai pacientiem ar QTcF rādītāju mazāku par 450 ms. EKG jāatkārto apmēram pirmā cikla 14. dienā, turpmāk pēc klīniskām indikācijām (skatīt 4.2. un 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi atbilstoša seruma elektrolītu uzraudzība (tai skaitā kālija, kalcija, fosfora un magnija) jāveic pirms ārstēšanas uzsākšanas, pirmo 6 ciklu sākumā un tad pēc klīniskām indikācijām. Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kisqali un ārstēšanas ar Kisqali laikā jākorrigē jebkuras novirzes no normas.

Pamatojoties uz novēroto QT pagarinājumu ārstēšanas laikā, ārstēšana ar Kisqali var tikt īslaicīgi pārtraukta, samazināta vai pilnībā pārtraukta, kā tas aprakstīts 4. tabulā (skatīt 4.2., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts

Ir ziņots par intersticiālu plaušu slimību (IPS)/pneimonītu, kas saistīts ar Kisqali. Pacienti jāuzrauga, vai nav plaušu simptomu, kas norāda uz IPS/pneimonītu, kas var ietvert hipoksiju, klepu un aizdusu, un devas pielāgošana jāveic saskaņā ar 5. tabulu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ņemot vērā IPS/pneimonīta smagumu, kas var būt letāls, var būt nepieciešama Kisqali devas lietošanas pārtraukšana, samazināšana vai pilnīga lietošanas pārtraukšana, kā aprakstīts 5. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Smagas ādas reakcijas

Ārstēšanas laikā ar Kisqali ziņots par toksisku epidermas nekrolīzi (TEN). Kisqali lietošana nekavējoties jāpārtrauc, ja pazīmes un simptomi norāda uz smagām ādas reakcijām (piemēram, progresējoši, plaši izsitumi uz ādas, bieži ar pūslīšiem vai gļotādas bojājumiem).

Kreatinīna līmeņa paaugstināšanās asinīs

Ribociklibis var izraisīt kreatinīna līmeņa paaugstināšanos asinīs kā nieru transportieru - organisko katjonu transportiera 2 (OCT2) un daudzu zāļu un toksīnu ekstrūzijas olbaltumvielas 1 (MATE1) (kas ir iesaistīti kreatinīna aktīvajā sekrēcijā proksimālajos kanāliņos)-inhibitors, (skatīt 4.5. apakšpunktu). Ja ārstēšanas laikā palielinās kreatinīna līmenis asinīs, ieteicams veikt papildu nieru funkcijas izvērtēšanu, lai izslēgtu nieru darbības traucējumus.

CYP3A4 substrāti

Ribociklibis ir spēcīgs CYP3A4 inhibitors, lietojot 600 mg devu, un vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors, lietojot 400 mg devu. Tādējādi, ribociklibis var mijiedarboties ar citām zālēm, ko metabolizē CYP3A4, kas var izraisīt CYP3A4 substrātu paaugstinātu koncentrāciju serumā (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Jāievēro piesardzība, vienlaicīgi lietojot jutīgus CYP3A4 substrātus ar šauru terapeitisko indeksu, un jāizlasa citu zāļu ZA par ieteikumiem, vienlaicīgi lietojot CYP3A4 inhibitorus.

Nieru darbības traucējumi

Paredzams, ka ieteicamā sākuma deva 200 mg pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem rada aptuveni 45% zemāku iedarbību nekā standarta sākuma deva 600 mg pacientiem ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ar normālu nieru darbību. Šīs sākuma devas efektivitāte nav pētīta. Jāievēro piesardzība pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem un rūpīgi jāuzrauga toksicitātes pazīmes (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Sievietes reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā, lietojot Kisqali un vismaz 21 dienu pēc pēdējās devas jāiesaka izmantot efektīvu kontracepcijas metodi (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Sojas lecitīns

Kisqali satur sojas lecitīnu. Pacienti, kuriem ir paaugstināta jutība pret zemesriekstiem vai soju, nedrīkst lietot Kisqali (skatīt 4.3. apakšpunktu).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Vielas, kas var izraisīt ribocikliba koncentrācijas pieaugumu plazmā

Ribociklibs galvenokārt metabolizējas ar CYP3A4 starpniecību. Tāpēc zāles, kas var ietekmēt CYP3A4 enzīmu aktivitāti, var mainīt ribocikliba farmakokinētiku. Vienlaicīga spēcīga CYP3A4 inhibitora ritonavīra (100 mg divas reizes dienā 14 dienas) lietošana kopā ar vienu 400 mg ribocikliba devu palielināja ribocikliba iedarbību (AUC_{inf}) un maksimālo koncentrāciju (C_{max}) veseliem cilvēkiem attiecīgi 3,2 un 1,7 reizes, salīdzinot ar vienu 400 mg ribocikliba devas ievadīšanu atsevišķi. LEQ803 C_{max} un AUC_{last} (nozīmīgs ribocikliba metabolīts, kas veido mazāk nekā 10% no pamata iedarbības) samazinājās par attiecīgi 96% un 98%. Fizioloģiski pamatota farmakokinētikas (PBPK - *physiologically-based pharmacokinetic*) simulācija ar vienlaicīgi lietotu ritonavīru (100 mg divas reizes dienā) liecināja, ka tas var palielināt ribocikliba (400 mg vienu reizi diena) līdzsvara stāvokļa C_{max} un AUC_{0-24h} attiecīgi par 1,5 un 1,8 reizēm.

Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar sekojošiem spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem, ieskaitot, bet ne tikai: klaritromicīnu, indinavīru, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinavīru, ritonavīru, nefazodonu, nelfinavīru, posakonazolu, sahinavīru, telaprevīru, telitromicīnu, verapamilu un vorikonazolu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāapsver citas zāles ar mazāku potenciālu inhibēt CYP3A4 un pacienti jānovēro, vai nerodas ar ribociklibu saistītas NR (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Ja nav iespējams izvairīties no vienlaicīgas Kisqali lietošanas ar spēcīgu CYP3A4 inhibitoru, Kisqali deva jāizmaina kā aprakstīts 4.2. apakšpunktā. Tomēr nav klīnisku datu par šīm devas pielāgošanām. Mainīguma starp pacientiem dēļ ieteicamā devas pielāgošana var nebūt optimāla visiem pacientiem, tādēļ ieteicama cieša ar ribociklibu saistītu NR uzraudzība. Ar ribociklibu saistītas toksicitātes gadījumā jāmaina deva vai terapija jāpārtrauc, līdz toksicitāte izzūd (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Ja tiek pārtraukta spēcīga CYP3A4 inhibitora lietošana, un pēc vismaz 5 CYP3A4 inhibitora pusperiodiem (jautājumu gadījumā skatīt spēcīga CYP3A4 inhibitora zāļu aprakstu), Kisqali lietošana jāatsāk tādā devā, kāda lietota pirms spēcīgā CYP3A4 inhibitora uzsākšanas.

PBPK (physiologically based pharmacokinetic - fizioloģiski pamatota farmakokinētika) simulācijas liecina, ka, lietojot ribocikliba 600 mg devu, mērens CYP3A4 inhibitors (eritromicīns) var palielināt ribocikliba līdzsvara koncentrācijas C_{max} un AUC attiecīgi 1,1 reizes un 1,1 reizes. PBPK simulācijas liecināja, ka vidēji spēcīgs CYP3A4 inhibitors var palielināt ribocikliba 400 mg līdzsvara koncentrācijas C_{max} un AUC attiecīgi 1,1 un 1,2 reizes. Paredzams, ka iedarbība, lietojot 200 mg devu vienu reizi dienā, attiecīgi 1,3 un 1,5 reizes palielinās C_{max} un AUC līdzsvara koncentrācijā. Uzsākot ārstēšanu ar viegliem vai mēreniem CYP3A4 inhibitoriem, ribocikliba devas pielāgošana nav nepieciešama. Tomēr, ieteicama ar ribociklibu saistītu NR uzraudzība.

Pacientiem jānorāda, ka jāizvairās no greipfrūtu vai greipfrūtu sulas lietošanas uzturā. Ir zināms, ka tie inhibē citohroma CYP3A4 enzīmus un var palielināt ribocikliba iedarbību.

Vielas, kas var samazināt ribocikliba koncentrāciju plazmā

Vienlaicīga spēcīga CYP3A4 induktora rifampicīna (600 mg dienā 14 dienas) lietošana ar vienu 600 mg ribocikliba devu samazināja ribocikliba AUC_{inf} un C_{max} par attiecīgi 89% un 81%, salīdzinot ar vienas 600 mg ribocikliba devas lietošanu veseliem cilvēkiem atsevišķi. LEQ803 C_{max} palielinājās 1,7 reizes un AUC_{inf} attiecīgi samazinājās par 27%. Tādējādi vienlaicīga lietošana ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem var izraisīt samazinātu iedarbību un sekojoši efektivitātes trūkuma risku. Jāizvairās no vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 induktoriem, tai skaitā, bet ne tikai: fenitoīns, rifampicīns, karbamazepīns un asinszāle (*Hypericum perforatum*). Vienlaicīgai lietošanai jāapsver alternatīvas zāles bez vai ar minimālu potenciālu inducēt CYP3A4.

Vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru ietekme uz ribocikliba iedarbību nav pētīta. PBPK simulācijas liecina, ka mērens CYP3A4 induktors (efavirenzs) var samazināt ribocikliba līdzsvara koncentrācijas C_{max} un AUC par attiecīgi 55% un 74%, lietojot ribocikliba 400 mg devu, un attiecīgi par 52% un 71%, lietojot ribocikliba 600 mg devu. Vienlaicīga vidēji spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošana tādējādi var izraisīt samazinātu iedarbību un sekojoši samazinātas efektivitātes risku, īpaši pacientiem, kurus ārstē ar ribocikliba 400 mg vai 200 mg devu vienu reizi dienā.

Vielas, kuru koncentrāciju plazmā var mainīt Kisqali

Ribociklibis ir vidēji spēcīgs līdz spēcīgs CYP3A4 inhibitors un var mijiedarboties ar zālēm, kas tiek metabolizētas ar CYP3A4, kas var izraisīt paaugstinātu vienlaicīgi lietoto zāļu koncentrāciju serumā.

Vienlaicīga midazolāma (CYP3A4 substrāts) lietošana ar vairākām Kisqali devām (400 mg) veseliem cilvēkiem palielināja midazolāma iedarbību par 280% (3,80 reizes), salīdzinot ar midazolāmu, lietojot to atsevišķi. PBPK modelēšana liecina, ka Kisqali, lietojot 600 mg devu, paredzami palielina midazolāma AUC 5,2 reizes. Tādējādi kopumā, lietojot ribociklibu vienlaicīgi ar citām zālēm, jāizlasa šo citu zāļu apraksts (ZA) par ieteikumiem saistībā ar vienlaicīgu lietošanu ar CYP3A4 inhibitoriem. Ieteicams ievērot piesardzību, vienlaicīgi lietojot ar jutīgiem CYP3A4 substrātiem ar šauru terapeitisko indeksu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Var būt jāsamazina jutīgu CYP3A4 substrātu ar šauru terapeitisko indeksu deva, ieskaitot, bet ne tikai alfentanila, ciklosporīna, everolima, fentanila, sirolima un takrolima devas, jo ribociklibis var palielināt to iedarbību.

Jāizvairās no vienlaicīgas ribocikliba lietošanas ar šādiem CYP3A4 substrātiem: alfuzosīns, amiodarons, cisapīds, pimozīds, hinidīns, ergotamīns, dihidroergotamīns, kvetiapīns, lovastatīns, simvastatīns, sildenafilis, midazolāms, triazolāms.

Vienlaicīga kofeīna lietošana (CYP1A2 substrāts) ar vairākām Kisqali devām (400 mg) palielināja kofeīna iedarbību veseliem cilvēkiem par 20% (1,20 reizes), salīdzinot ar kofeīna lietošanu atsevišķi. Lietojot klīniski nozīmīgu 600 mg devu, simulācijas, izmantojot PBPK modeļus, prognozēja tikai vāju ribocikliba inhibējošo ietekmi uz CYP1A2 substrātiem (AUC pieaugums < 2 reizes).

Vielas, kas ir transportieru substrāti

In vitro pētījumi liecināja, ka ribociklibam piemīt potenciāls inhibēt zāļu transportieru P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 un BSEP aktivitāti. Ieteicama piesardzība un toksicitātes pazīmju uzraudzība, lietojot vienlaicīgi ar jutīgiem šo transportieru substrātiem, kuriem ir šaurs terapeitiskais indekss, ieskaitot, bet neaprobežojoties ar digoksīnu, pitavastatīnu, pravastatīnu, rosuvastatīnu un metformīnu.

Zāļu mijiedarbība ar uzturu

Kisqali var lietot neatkarīgi no ēdienreizēm (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

Zāles, kas paaugstina kuņģa pH

Ribociklis uzrāda augstu šķīdību pie pH 4,5 vai pie zemāka pH un bio-atbilstošās vidēs (pie pH 5,0 un 6,5). Vienlaicīga ribocikļa lietošana ar zālēm, kas paaugstina kuņģa pH, nav novērtēta klīniskā pētījumā; tomēr, gan populācijas farmakokinētikas analīzē, gan nedalītā farmakokinētikas analīzē, netika novērota izmainīta ribocikļa uzsūkšanās.

Zāļu savstarpējā mijiedarbība starp ribocikli un letrozolu

Dati no klīniskā pētījuma pacientiem ar krūts vēzi un populācijas farmakokinētikas analīze neuzrādīja zāļu mijiedarbību starp ribocikli un letrozolu pēc vienlaicīgas šo zāļu lietošanas.

Zāļu savstarpējā mijiedarbība starp ribocikli un anastrozolu

Dati no klīniskā pētījuma pacientiem ar krūts vēzi neuzrādīja zāļu mijiedarbību starp ribocikli un anastrozolu pēc vienlaicīgas šo zāļu lietošanas.

Zāļu savstarpējā mijiedarbība starp ribocikli un fulvestrantu

Dati no klīniskā pētījuma pacientiem ar krūts vēzi neuzrādīja klīniski nozīmīgu fulvestranta ietekmi uz ribocikļa iedarbību pēc vienlaicīgas šo zāļu lietošanas.

Zāļu savstarpējā mijiedarbība starp ribocikli un tamoksifēnu

Dati no klīniskā pētījuma pacientiem ar krūts vēzi uzrādīja, ka pēc vienlaicīgas ribocikļa un tamoksifēna lietošanas tamoksifēna iedarbība palielinājās aptuveni 2 reizes.

Zāļu savstarpējā mijiedarbība starp ribocikli un perorāliem kontracepcijas līdzekļiem

Zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumi starp ribocikli un perorāliem kontracepcijas līdzekļiem nav veikti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Paredzamās mijiedarbības

Antiaritmiskās zāles un citas zāles, kas varētu pagarināt QT intervālu

Jāizvairās no vienlaicīgas Kisqali lietošanas ar zālēm, kurām ir zināms potenciāls pagarināt QT intervālu, piemēram, antiaritmiskām zālēm (ieskaitot, bet ne tikai, amiodaronu, dizopiramīdu, prokaīnamīdu, hinidīnu un sotalolu) un citām zālēm, par kurām zināms, ka tās pagarina QT intervālu (ieskaitot, bet ne tikai, hlorohīnu, halofantrīnu, klaritromicīnu, ciprofloksacīnu, levofloksacīnu, azitromicīnu, haloperidolu, metadonu, moksifloksacīnu, bepridīlu, pimozīdu un intravenozo ondansetronu) (skatīt 4.4. apakšpunktu.). Nav ieteicams arī Kisqali lietot kombinācijā ar tamoksifēnu (skatīt 4.1., 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/Kontracepcija

Grūtniecība jāpārbauda pirms ārstēšanas uzsākšanas ar Kisqali.

Sievietēm reproduktīvā vecumā, kuras saņem Kisqali, jālieto efektīva kontracepcija (piemēram, dubulta kontracepcijas barjermetode) terapijas laikā un vismaz 21 dienu pēc terapijas ar Kisqali pārtraukšanas.

Grūtniecība

Nav veikti atbilstoši un labi kontrolēti pētījumi grūtniecēm. Pamatojoties uz atradēm dzīvniekiem, ribociklībs var izraisīt bojājumus auglim, ja to lieto grūtniece (skatīt 5.3. apakšpunktu). Kisqali grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai ribociklībs izdalās cilvēka pienā. Nav datu par ribociklība ietekmi uz ar krūti barotu zīdaini vai par ribociklība ietekmi uz piena veidošanos. Ribociklībs un tā metabolīti viegli izdalās pienā žurkām zīdīšanas laikā. Pacientēm, kuras lieto Kisqali, ieteicams nebarot ar krūti vismaz 21 dienu pēc pēdējās devas.

Fertilitāte

Klīniskie dati par ribociklība ietekmi uz fertilitāti nav pieejami. Pamatojoties uz pētījumiem ar dzīvniekiem, ribociklībs var ietekmēt reproduktīvo potenciālu vīriešiem (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Kisqali var maz ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti jāiesaka būt piesardzīgiem, vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus, ja viņiem rodas nogurums, reibonis vai vertigo ārstēšanās laikā ar Kisqali (skatīt 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Agrīns krūts vēzis

Datu kopā visbiežākās nevēlamās blakusparādības (NBP) (ziņotas ar biežumu $\geq 20\%$), kad Kisqali un aromatāzes inhibitora (AI) kombinācijas lietošanas biežums pārsniedza biežumu, lietojot tikai AI, bija neitropēnija, infekcijas, slikta dūša, galvassāpes, nogurums, leukopēnija un patoloģiski aknu darbības testi.

Datu kopā visbiežākās 3./4. pakāpes NBP (ziņotas ar biežumu $\geq 2\%$), kad Kisqali un aromatāzes inhibitora (AI) kombinācijas lietošanas biežums pārsniedza biežumu, lietojot tikai AI, bija neitropēnija, patoloģiski aknu darbības testi un leukopēnija.

Devas samazināšana blakusparādību dēļ, neatkarīgi no cēloņa, bija nepieciešama 22,8% pacientu, kuri III fāzes klīniskā pētījuma laikā lietoja Kisqali kombinācijā ar AI. Par pastāvīgu ārstēšanas pārtraukšanu ziņoja 19,7% pacientu, kuri III fāzes klīniskā pētījuma laikā saņēma Kisqali kombinācijā ar AI.

Progresējošs vai metastātisks krūts vēzis

Apkopotajās datu kopās visbiežākās nevēlamās blakusparādības (NBP) (ziņotas ar biežumu $\geq 20\%$), kuru biežums, lietojot Kisqali un jebkuru kombināciju, pārsniedza biežumu, lietojot placebo un jebkuru kombināciju, bija neitropēnija, infekcijas, slikta dūša, nogurums, caureja, leukopēnija, vemšana, galvassāpes, aizcietējums, alopēcija, klepus, izsitumi, muguras sāpes, anēmija un aknu funkcionālo testu rādītāju izmaiņas.

Apkopotajās datu kopās visbiežākās 3./4. pakāpes NBP (ziņotas ar biežumu $\geq 2\%$), kuru biežums, lietojot Kisqali un jebkuru kombināciju, pārsniedza biežumu, lietojot placebo un jebkuru kombināciju, bija neitropēnija, leukopēnija, aknu funkcionālo testu izmaiņas, limfopēnija, infekcijas, muguras sāpes, anēmija, nogurums, hipofosfatēmija un vemšana.

Devas samazināšana blakusparādību dēļ, neatkarīgi no cēloņa, bija nepieciešama 39,5% pacientu, kuri saņēma Kisqali III fāzes klīniskā pētījumā neatkarīgi no lietotās kombinācijas. Par pastāvīgu pārtraukšanu ziņoja 8,7% pacientu, kuri saņēma Kisqali un jebkuru kombināciju III fāzes klīniskā pētījumā.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā

Agrīns krūts vēzis

Vispārējais Kisqali drošuma novērtējums ir balstīts uz datu kopu no 2 525 pacientiem, kuri saņēma Kisqali kombinācijā ar AI un kuri tika iekļauti randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā III fāzes klīniskajā pētījumā NATALEE.

Ribocikliba iedarbības ilguma mediāna pētījuma laikā bija 33,0 mēneši, 69,4% pacientu lietoja zāles ≥ 24 mēnešiem, un 42,8% pacientu pabeidza 36 mēnešus ilgu ribocikliba terapiju.

Progresējošs vai metastātisks krūts vēzis

Vispārējais Kisqali drošuma novērtējums ir balstīts uz apkopotām datu kopām no 1065 pacientiem, kuri saņēma Kisqali kombinācijā ar endokrīno terapiju (N=582 kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru un N=483 kombinācijā ar fulvestrantu) un kurus iekļāva randomizētos, dubultaklos, placebo kontrolētos III fāzes klīniskajos pētījumos MONALEESA-2, MONALEESA-7 NSAI apakšgrupa un MONALEESA-3.

Ārstēšanas ar pētījuma zālēm iedarbības ilguma mediāna apkopotajās III fāzes pētījuma datu kopās bija 19,2 mēneši, 61,7% pacientiem iedarbība bija ≥ 12 mēneši.

NBP no III fāzes klīniskajiem pētījumiem (7. tabula) pacientiem ar agrīnu krūts vēzi un progresējušu vai metastātisku krūts vēzi ir sakārtotas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas. Katrā orgānu sistēmas grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Turklāt attiecīgā biežuma kategorija katrai zāļu blakusparādībai ir balstīta, pamatojoties uz sekojošu iedalījumu (CIOMS III): ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

7. tabula Nevēlamās zāļu blakusparādības, par kurām ziņots III fāzes klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas pieredzes laikā

Biežums	Pacienti ar agrīnu krūts vēzi, lietojot sākuma devu 400 mg ribocikliba	Pacienti ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi, lietojot sākuma devu 600 mg ribocikliba
Infekcijas un infestācijas		
Ļoti bieži	Infekcijas ¹	Infekcijas ¹
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Neitropēnija, leukopēnija	Neitropēnija, leukopēnija, anēmija, limfopēnija
Bieži	Anēmija, trombocitopēnija, limfopēnija	Trombocitopēnija, febrila neitropēnija
Retāk	Febrila neitropēnija	-
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Ļoti bieži	-	Samazināta apetīte
Bieži	Hipokalciēmija, hipokaliēmija, samazināta apetīte	Hipokalciēmija, hipokaliēmija, hipofosfatēmija
Nervu sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Galvassāpes	Galvassāpes, reibonis
Bieži	Reibonis	Vertigo

Acu bojājumi		
Bieži	-	Pastiprināta asarošana, sausas acis
Sirdsdarbības traucējumi		
Bieži	-	Sinkope
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Ļoti bieži	Klepus	Aizdusa, klepus
Bieži	Aizdusa, intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts	Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts
Kuņģa un zarnu trakta traucējumi		
Ļoti bieži	Slikta dūša, caureja, aizcietējums, sāpes vēderā ²	Slikta dūša, caureja, vemšana, aizcietējums, sāpes vēderā ² , stomatīts, dispepsija
Bieži	Vemšana, stomatīts ³	Garšas sajūtas pārmaiņas
Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi		
Bieži	Hepatotoksicitāte ⁴	Hepatotoksicitāte ⁴
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Ļoti bieži	Alopēcija	Alopēcija, izsitumi ⁵ , nieze
Bieži	Izsitumi ⁵ , nieze	Sausa āda, eritēma, vitiligo
Reti	-	Daudzformu eritēma
Nav zināms	-	Toksiska epidermas nekrolīze (TEN)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Ļoti bieži	-	Sāpes mugurā
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadišanas vietā		
Ļoti bieži	Nogurums, astēnija, drudzis	Nogurums, perifēra tūska, drudzis, astēnija
Bieži	Perifēra tūska, orofaringeālas sāpes	Orofaringeālas sāpes, sausa mute
Izmeklējumi		
Ļoti bieži	Patoloģiski aknu funkcionālie testi ⁶	Patoloģiski aknu funkcionālie testi ⁶
Bieži	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, pagarināts QT elektrokardiogrammā	Paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, pagarināts QT elektrokardiogrammā
¹ Infekcijas: urīnceļu infekcijas, elpceļu infekcijas, gastroenterīts (tikai pacientiem ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi), sepse (< 1% tikai pacientiem ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi). ² Sāpes vēderā: sāpes vēderā, sāpes vēdera augšdaļā. ³ Stomatīts agrīna krūts vēža gadījumā ietver: stomatītu, mukoītu. ⁴ Hepatotoksicitāte: aknu citolīze, aknu šūnu bojājums (tikai pacientiem ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi), zāļu izraisīts aknu bojājums (< 1% pacientēm ar agrīnu krūts vēzi un pacientēm ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi), hepatotoksicitāte, aknu mazspēja (tikai pacientiem ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi), autoimūns hepatīts (viens gadījums pacientēm ar agrīnu krūts vēzi un viens gadījums pacientēm ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi). ⁵ Izsitumi: izsitumi, makulopapulāri izsitumi, niezoši izsitumi. ⁶ Patoloģiski aknu funkcionālie testi: paaugstināts ALAT, paaugstināts AsAT, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs.		

Atsevišķu zāļu blakusparādību apraksts

Neitropēnija

III fāzes pētījumā pacientiem ar agrīnu krūts vēzi, visbiežāk ziņotā nevēlamā blakusparādība bija neitropēnija (62,5%), un 3. vai 4. pakāpes neitrofilo leikocītu skaita samazināšanās (pamatojoties uz laboratoriskiem rezultātiem) tika ziņots 45,1% pacientu, kuri saņēma Kisqali un aromatāzes inhibitoru (AI).

Pacientiem ar agrīnu krūts vēzi, kuriem bija blakusparādība, laika mediāna līdz 2., 3. vai 4. pakāpes neitropēnijas sākumam bija 0,6 mēneši. Pēc ārstēšanas īslaicīgas pārtraukšanas un/vai samazināšanas

un/vai pilnīgas pārtraukšanas laika mediāna līdz ≥ 3 . pakāpes atlabšanai (līdz normalizācijai vai < 3 . pakāpei) Kisqali un AI grupā bija 0,3 mēneši. Par febrilu neitropēniju ziņoja 0,3% pacientu, kuri lietoja Kisqali un AI. Pacientiem, kuri saņēma Kisqali un AI, ārstēšanas pilnīga pārtraukšana neitropēnijas dēļ bija zema (1,1%) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

III fāzes pētījumos pacientiem ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi neitropēnija bija visbiežāk ziņotā blakusparādība (75,4%), un 3 vai 4. pakāpes neitrofilo leukocītu skaita samazināšanās (pamatojoties uz laboratorijas izmeklējumiem) tika ziņota 62,0% pacientu, kuri saņēma Kisqali un jebkuru kombināciju.

Pacientiem ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi, kuriem bija blakusparādība, laika mediāna līdz 2., 3. vai 4. pakāpes neitropēnijas sākumam bija 17 dienas. Pēc ārstēšanas īslaicīgas pārtraukšanas un/vai samazināšanas un/vai pilnīgas pārtraukšanas laika mediāna līdz ≥ 3 . pakāpes atlabšanai (līdz normalizācijai vai < 3 . pakāpei) Kisqali un jebkuras kombinācijas grupās bija 12 dienas. Par febrilu neitropēniju ziņoja aptuveni 1,7% pacientu, kuri lietoja Kisqali šajā III fāzes pētījumos.

Terapijas pilnīga pārtraukšana neitropēnijas dēļ bija zema (0,8%) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Visiem pacientiem jādod norādījumi nekavējoties ziņot par jebkāda veida drudzi.

Hepatobiliārā toksicitāte

III fāzes klīniskajos pētījumos pacientēm ar agrīnu krūts vēzi un progresējošu vai metastātisku krūts vēzi novēroja transamināžu līmeņa paaugstināšanos.

III fāzes pētījumā pacientēm ar agrīnu krūts vēzi hepatobiliārās toksicitātes gadījumi radās lielākai daļai pacientu Kisqali kombinācijā ar AI grupā, salīdzinot ar novēroto AI monoterapijas grupā (attiecīgi 26,4% pret 11,2%), ar lielāku 3./4. pakāpes blakusparādību ziņojumu skaitu pacientiem, kuri tika ārstēti ar Kisqali un AI (attiecīgi 8,6% pret 1,7%). Vienlaicīgu ALAT vai AsAT līmeņa paaugstināšanos, kas vairāk nekā trīs reizes pārsniedza normas augšējo robežu, un kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos, kas vairāk nekā divas reizes pārsniedza normas augšējo robežu, ar normālu sārmainās fosfatāzes līmeni, novēroja 8 pacientiem, kuri bija ārstēti ar Kisqali plus AI (6 pacientiem ALAT vai AsAT līmenis normalizējās 65 līdz 303 dienu laikā pēc Kisqali lietošanas pārtraukšanas).

Par devas īslaicīgu pārtraukšanu hepatobiliārās toksicitātes dēļ ziņots 12,4% pacientu ar agrīnu krūts vēzi, kuri ārstēti ar Kisqali plus AI, galvenokārt paaugstināta ALAT līmeņa (10,1%) un/vai paaugstināta AsAT līmeņa (6,8%) dēļ. Par devas pielāgošanu hepatobiliārās toksicitātes dēļ ziņots 2,6% pacientu, kuri ārstēti ar Kisqali plus AI, galvenokārt paaugstināta ALAT līmeņa (1,9%) un/vai AsAT līmeņa (0,6%) dēļ. Kisqali terapijas pārtraukšana patoloģisku aknu funkcionālo testu vai hepatotoksicitātes dēļ notika attiecīgi 8,9% un 0,1% pacientu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

III fāzes klīniskajā pētījumā pacientēm ar agrīnu krūts vēzi 80,9% (165/204) no 3. vai 4. pakāpes ALAT vai AsAT līmeņa paaugstināšanās gadījumiem radās pirmo 6 ārstēšanas mēnešu laikā. Pacientiem, kuriem bija 3. vai 4. pakāpes ALAT/AsAT līmeņa paaugstināšanās, laika mediāna līdz tās sākumam Kisqali plus AI grupā bija 2,8 mēneši. Laika mediāna līdz atlabšanai (līdz normālam līmenim vai pakāpei ≤ 2) Kisqali plus AI grupā bija 0,7 mēneši.

III fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi aknu un/vai žults izvades sistēmas toksicitātes blakusparādības lielākā procentuālā īpatsvarā novērotas pacientiem Kisqali un jebkuras kombinācijas grupās, salīdzinot ar placebo un jebkuras kombinācijas grupām (attiecīgi 27,3%, salīdzinot ar 19,6%), ar lielāku 3./4. pakāpes blakusparādībām ziņojumu skaitu pacientiem, kuri ārstēti ar Kisqali un jebkuru kombināciju (attiecīgi 13,2%, salīdzinot ar 6,1%). Par 3. vai 4. pakāpes ALAT (11,2%, salīdzinot ar 1,7%) un AsAT (7,8%, salīdzinot ar 2,1%) tika ziņots attiecīgi ribocikliba un placebo grupā. Vienlaicīgs ALAT vai AsAT pieaugums vairāk nekā trīs reizes virs normas augšējās robežas un kopējais bilirubīns vairāk nekā divas reizes virs normas augšējās robežas, ar normālu sārmaino fosfatāzi, bez holestāzes radās 6 pacientiem (4 pacientiem pētījumā A2301 [MONALEESA-2], kuriem rādītāji atjaunojās līdz normālam 154 dienu laikā un 2 pacientiem pētījumā F2301 [MONALEESA-3], kuriem rādītāji atjaunojās līdz normālam attiecīgi 121 un

532 dienu laikā, pēc Kisqali lietošanas pārtraukšanas). Pētījumā E2301 (MONALEESA-7) šādi gadījuma netika ziņoti.

Par devas īslaicīgu pārtraukšanu un/vai pielāgošanu hepatotobiliārās toksicitātes blakusparādību dēļ tika ziņots 12,3% pacientu ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi, kuri ārstēti ar Kisqali un jebkuru kombināciju, galvenokārt ALAT pieauguma (7,9%) un/vai AsAT pieauguma (7,3%) dēļ. Ārstēšanas pārtraukšana ar Kisqali un jebkuru kombināciju aknu funkcionālo testu izmaiņu vai hepatotoksicitātes dēļ notika attiecīgi 2,4% un 0,3% pacientu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

III fāzes klīniskajos pētījumos pacientiem ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi 70,9% (90/127) no 3. vai 4. pakāpes ALAT vai AsAT līmeņa paaugstināšanās gadījumiem notika pirmo 6 terapijas mēnešu laikā. Pacientiem, kuriem bija 3. vai 4. pakāpes ALAT/AsAT paaugstinājums, laika mediāna līdz tās sākumam Kisqali un jebkuras kombinācijas grupā bija 92 dienas. Laika mediāna līdz atlabšanai (līdz normālam līmenim vai pakāpei ≤ 2) Kisqali un jebkuras kombinācijas grupās bija 21 dienas.

QT pagarināšanās

III fāzes pētījumā pacientiem ar agrīnu krūts vēzi 5,3% pacientu Kisqali plus AI grupā un 1,4% pacientu AI monoterapijas grupā ziņoja par QT intervāla pagarināšanās gadījumiem. Kisqali kombinācijā ar AI grupā QT intervāla pagarināšanās notikumus raksturoja galvenokārt EKG QT pagarināšanās (4,3%), kas bija vienīgā apstiprinātā Kisqali blakusparādība. Par terapijas īslaicīgu pārtraukšanu EKG QT pagarināšanās un sinkopes dēļ ziņots 1,1% ar Kisqali ārstēto pacientu. Par devas pielāgošanu EKG QT pagarināšanās dēļ ziņots 0,1% ar Kisqali ārstēto pacientu.

EKG datu centrālā analīze uzrādīja 10 pacientus (0,4%) un 4 pacientus (0,2%) ar vismaz vienu QTcF intervāla pagarināšanos > 480 ms, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, attiecīgi Kisqali plus AI un AI monoterapijas grupā. Pacientiem, kuriem QTcF intervāla pagarināšanās Kisqali plus AI grupā bija > 480 ms, laika mediāna līdz sākumam bija 15 dienas, un šīs izmaiņas bija atgriezeniskas, īslaicīgi pārtraucot devu lietošanu un/vai to pielāgojot. QTcF intervāla izmaiņas > 60 ms, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, novēroja 19 pacientiem (0,8%) Kisqali plus AI grupā un QTcF intervāla pagarināšanās > 500 ms salīdzinājumā ar sākotnējiem rādītājiem, novēroja 3 pacientiem (0,1%) Kisqali un AI grupā.

Pētījumā E2301 (MONALEESA-7) pacientiem ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi novērotais vidējais QTcF pagarinājums, salīdzinot ar sākotnējo, bija aptuveni 10 ms lielāks tamoksifēna un placebo apakšgrupā, salīdzinot ar NSAI un placebo apakšgrupu, kas norāda, ka tamoksifēna monoterapijai ir QTcF pagarināšana ietekme, kas var ietekmēt novērotās QTcF vērtības Kisqali un tamoksifēna grupā. Placebo grupā QTcF intervāla pagarināšanās > 60 ms no sākotnējā radās 6/90 (6,7%) pacientiem, kuri saņēma tamoksifēnu, un nevienam no pacientiem, kuri saņēma NSAI (skatīt 5.2. apakšpunktu). QTcF intervāla pagarināšanos > 60 ms no sākotnējā novēroja 14/87 (16,1%) pacientu, kuri saņēma Kisqali un tamoksifēnu, un 18/245 (7,3%) pacientu, kuri saņēma Kisqali un NSAI. Kisqali nav ieteicams lietot kombinācijā ar tamoksifēnu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

III fāzes klīniskajos pētījumos 9,3% pacientu ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi Kisqali un aromatāzes inhibitora vai fulvestranta grupās un 3,5% placebo un aromatāzes inhibitora vai fulvestranta grupās bija vismaz viens QT intervāla pagarināšanās gadījums (ieskaitot pagarinātu QT intervālu EKG un ģīboni). EKG datu pārskatīšana uzrādīja, ka 15 pacientiem (1,4%) QTcF rādītājs, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bija > 500 ms, un 61 pacientiem (5,8%) bija > 60 ms pieaugums, salīdzinot ar sākotnējo QTcF intervālu. Netika ziņots par *torsade de pointes* gadījumiem. Par devas īslaicīgu pārtraukšanu/pielāgošanu elektrokardiogrammā pagarināta QT intervāla un ģīboņa dēļ ziņoja 2,9% pacientu, kuri lietoja Kisqali un aromatāzes inhibitoru vai fulvestrantu.

EKG datu analīze uzrādīja, ka 55 pacientiem (5,2%) un 12 pacientiem (1,5%) bija vismaz viens > 480 ms QTcF, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, gadījums attiecīgi Kisqali un aromatāzes inhibitora vai fulvestranta grupās un placebo un letrozola grupā. Pacientiem, kuriem bija QTcF pagarināšanās > 480 ms, laika mediāna līdz sākumam bija 15 dienas, neatkarīgi no lietotās

kombinācijas, un šīs pārmaiņas bija atgriezeniskas, pārtraucot lietot devu un/vai to samazinot (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

III fāzes klīniskajā pētījumā pacientiem ar agrīnu krūts vēzi 983 pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem un 71 pacients ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem tika ārstēti ar ribociklibu. Nevienš pacients ar smagiem nieru darbības traucējumiem netika iekļauts (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Trīs pivotālajos pētījumos 341 pacients ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi ar viegliem nieru darbības traucējumiem un 97 pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem saņēma ribociklibu. Pētījumos netika iesaistīts nevienš pacients ar smagiem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tika novērota korelācija starp sākotnējo nieru darbības traucējumu pakāpi un kreatinīna līmeni asinīs ārstēšanas laikā. Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem nedaudz biežāk novēroja QT intervāla pagarināšanos un trombocitopēniju. Ieteikumus šīs toksicitātes uzraudzībai un devas pielāgošanai skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Ir ierobežota pieredze par ziņotiem Kisqali pārdozēšanas gadījumiem. Pārdozēšanas gadījumā var rasties simptomi, piemēram, slikta dūša un vemšana. Turklāt var rasties hematoloģiska toksicitāte (piem., neitropēnija, trombocitopēnija) un iespējama QTc intervāla pagarināšanās. Visos pārdozēšanas gadījumos pēc nepieciešamības jāuzsāk vispārēja atbalstoša aprūpe.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināzes inhibitori, ATĶ kods: L01EF02

Darbības mehānisms

Ribociklibis ir selektīvs ciklīna atkarīgās kināzes (CDK) 4 un 6 inhibitors, kuram bioķīmiskajos testos 50% inhibīcijas (IC₅₀) rādītājs ir attiecīgi 0,01 (4,3 ng/ml) un 0,039 μM (16,9 ng/ml). Šīs kināzes tiek aktivizētas, saistoties ar D-ciklīniem un tām ir izšķiroša nozīme signālceļos, kas izraisa šūnas cikla progresēšanu un šūnu proliferāciju. Ciklīnu D-CDK4/6 komplekss regulē šūnu cikla progresēšanu caur retinoblastomas proteīna (pRb) fosforilēšanos.

In vitro ribociklibis samazināja pRb fosforilēšanos, izraisot šūnas cikla apstāšanos G1 fāzē, samazinot proliferāciju un novecojušā fenotipa rašanos krūts vēža atvasinātos modeļos. *In vivo* ārstēšana ar tikai ar ribociklibu izraisīja audzēju regresiju, kas korelēja ar pRb fosforilēšanās inhibīciju.

In vivo pētījumos, izmantojot pacientu atvasinātu estrogēnu receptoru-pozitīvu krūts vēža ksenotransplantāta modeli, ribocikliba un antiestrogēnu (piem., letrozols) kombinācija izraisīja lielāku audzēja augšanas inhibīšanu ar ilgstošu audzēja regresiju un aizkavēja audzēju atkārtotu augšanu pēc lietošanas pārtraukšanas, salīdzinot ar katras vielas atsevišķu lietošanu. Lietojot pacientiem, ribociklibis var būt arī imūnmodulējošs, samazinot regulējošo T šūnu skaitu un relatīvo CD3+ T šūnu līmeni. Papildus, ribocikliba kombinācijā ar fulvestrantu pretvēža aktivitāte *in-vivo* bija vērtēta pelēm ar imūndeficītu, kurām ir ZR751 ER+ cilvēka krūts vēža ksenotransplantāts, un kombinācija ar fulvestrantu izraisīja pilnīgu vēža augšanas inhibīciju.

Pārbaudot krūts vēža šūnu līniju panelī ar zināmu ER statusu, ribociklībs uzrādīja augstāku efektivitāti ER+ krūts vēža šūnu līnijās nekā ER-. Līdz šim testētajos preklīniskajos modeļos ribociklība aktivitātei bija nepieciešams neskarts pRb.

Sirds elektrofizioloģija

Lai novērtētu ribociklība ietekmi uz QTc intervālu pacientiem ar progresējošu vēzi pēc vienas devas lietošanas un sasniedzot līdzsvara koncentrāciju, tika pierakstītas sērijveida, trīs pēc kārtas EKG. Farmakokinētikas-farmakodinamikas analīzē iekļauti kopumā 997 pacienti, kurus ārstēja ar ribociklību devās no 50 līdz 1 200 mg. Analīze liecināja, ka ribociklībs izraisa koncentrācijas atkarīgu QTc intervāla pagarināšanos.

Pacientiem ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi noteiktās vidējās QTcF izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, lietojot Kisqali kombinācijā ar NSAI vai fulvestrantu bija attiecīgi 22,0 ms (90% TI: 20,56; 23,44) un 23,7 ms (90% TI: 22,31; 25,08), pie vidējās ģeometriskās C_{max} līdzsvara koncentrācijas, salīdzinot ar 34,7 ms (90% TI: 31,64; 37,78) kombinācijā ar tamoksifēnu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar agrīnu krūts vēzi pastāv līdzīgs no koncentrācijas atkarīgs QTc intervāla pagarinājums. Tiek lēsts, ka vidējās QTcF rādītāja izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni ir mazākas pacientiem ar agrīnu krūts vēzi, kuri ārstēti ar 400 mg Kisqali, salīdzinot ar pacientiem ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi, kuri ārstēti ar 600 mg Kisqali.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Agrīns krūts vēzis

Pētījums CLEE011012301C (NATALEE)

Kisqali vērtēja randomizētā, atklātā, daudzcentru III fāzes klīniskajā pētījumā, ārstējot sievietes pirms/pēcmenopauzes periodā un vīriešus ar HR pozitīvu, HER2 negatīvu, agrīnu krūts vēzi ar II vai III anatomisko stadiju neatkarīgi no limfmezgla stāvokļa ar augstu slimības recidīva risku kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru (AI, letrozolu vai anastrozolu) salīdzinājumā ar AI vienu pašu, kas bija:

- anatomiskā stadijas grupa IIB-III, vai
- anatomiskā stadijas grupa IIA, kas ir:
 - limfmezglu pozitīva vai
 - limfmezglu negatīva, ar:
 - 3. histoloģisko pakāpi vai
 - 2. histoloģisko pakāpi ar kādu no šādiem kritērijiem:
 - Ki67 $\geq$ 20%
 - augsts risks pēc gēnu ekspresijas pārbaudes.

Sievietes pirmsmenopauzes periodā un vīrieši saņēma arī gosereļīnu. Piemērojot TNM kritērijus, NATALEE iekļāva pacientus ar jebkādu limfmezgla iesaistīšanos vai, ja limfmezgli nebija iesaistīti, audzēja izmēru > 5 cm vai audzēja izmēru 2-5 cm ar 2. pakāpi (un augstu genoma risku vai Ki67 $\geq$ 20%) vai 3. pakāpi.

Kopumā 5101 pacients, tostarp 20 pacienti vīrieši, tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu Kisqali 400 mg un AI (n = 2549) vai AI vienu pašu (n = 2552). Randomizāciju ārstēšanā stratificēja pēc anatomiskās stadijas (II grupa [n = 2154 (42,2%)] pret III grupu [n = 2947 (57,8%)]), iepriekšējās ārstēšanas (neoadjuvanta/adjuvanta ķīmijterapija JĀ [n = 4432 (86,9%)] pret NĒ [n = 669 (13,1%)]), menopauzes statusa (premenopauzes vecuma sievietes un vīrieši [n = 2253 (44,2%)] pret sievietēm pēcmenopauzes periodā [n = 2848 (55,8%)]), un reģiona (Ziemeļamerika/Rietumeiropa/Okeānija [n = 3128 (61,3%)] pret pārējām pasaules valstīm [n = 1973 (38,7%)]). Kisqali lietoja iekšķīgi 400 mg devā vienu reizi dienā 21 dienu pēc kārtas, kam sekoja 7 dienas ilgs terapijas pārtraukums, kombinācijā ar 2,5 mg letrozola vai 1 mg anastrozola iekšķīgi vienu reizi dienā 28 dienas. Gosereļīns tika ievadīts 3,6 mg devā injicējama subkutāna implanta veidā katra 28 dienu cikla 1. dienā. Kisqali terapiju turpināja līdz 3 gadu ilgas ārstēšanas pabeigšanai no randomizācijas datuma (aptuveni 39 cikli).

Šajā pētījumā iesaistīto pacientu vecuma mediāna bija 52 gadi (no 24 līdz 90 gadiem). 15,2% pacientu bija vecumā no 65 gadiem, tai skaitā 123 pacienti (2,4%) vecumā no 75 gadiem. Iekļautie pacienti bija kaukāzieši (73,4%), aziāti (13,2%) un melnādainie vai afroamerikāņi (1,7%). Visiem pacientiem ECOG veiktspējas statuss bija 0 vai 1. Kopumā 88,2% pacientu bija saņēmuši ķīmijterapiju kā neoadjuvantu vai adjuvantu un 71,6% bija saņēmuši endokrīno terapiju kā neoadjuvantu vai adjuvantu 12 mēnešu laikā pirms iesaistīšanās pētījumā.

Pētījuma primārais mērķa kritērijs bija dzīvildze bez invazīvas slimības (iDFS - *invasive disease-free survival*), kas definēta kā laiks no randomizācijas līdz pirmajam gadījumam: lokāla invazīva krūts recidīva, reģionāla invazīva recidīva, attāla recidīva, nāves (jebkura iemesla dēļ), kontralaterāla invazīva krūts vēža vai otrā primārā invazīva vēža, kas nav krūts vēzis (izņemot ādas bazālo un plakanšūnu karcinomu).

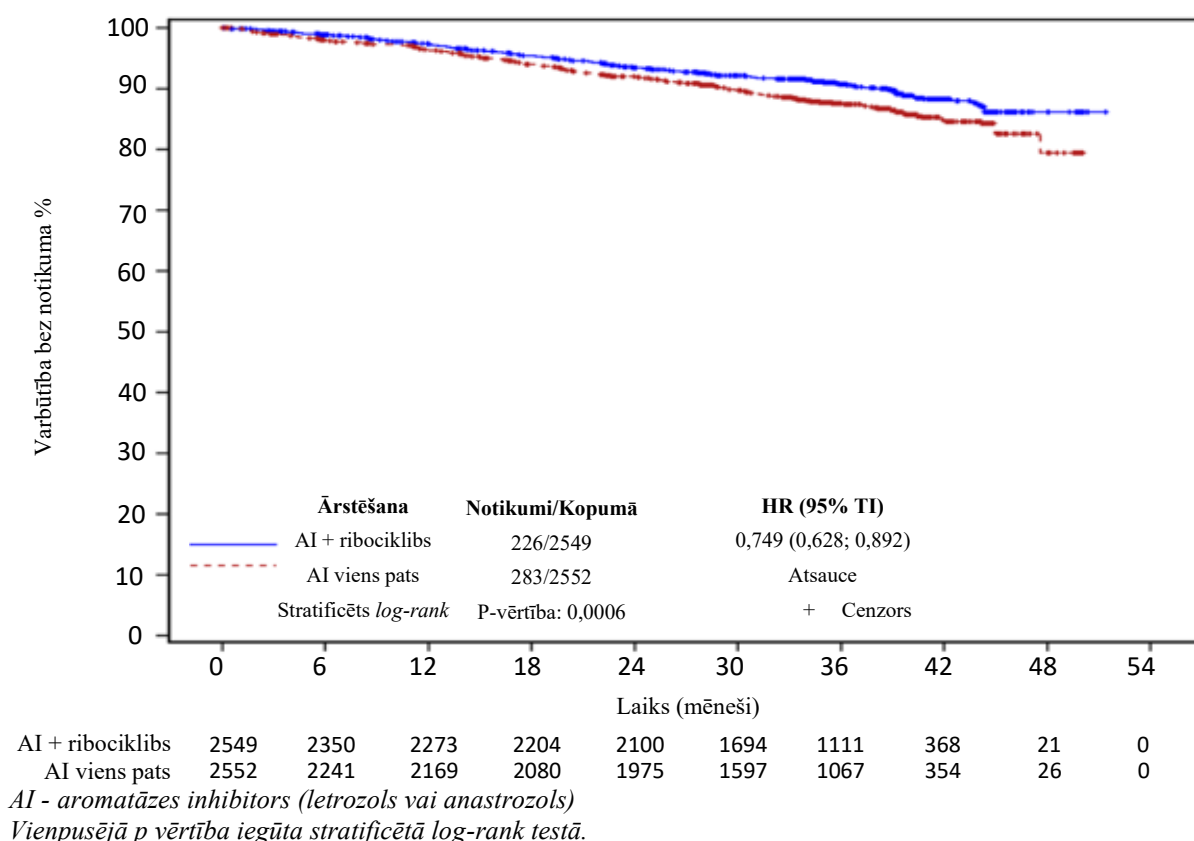
Pētījuma primārais mērķa kritērijs tika sasniegts primārajā analīzē (pārtraukšanas datums 2023. gada 11. janvāris). Statistiski nozīmīgs iDFS uzlabojums (HR: 0,748, 95% TI: 0,618; 0,906; vienaspusējā stratificētā *log-rank* testa p-vērtība 0,0014) tika pierādīts pacientiem, kuri saņēma Kisqali plus AI, salīdzinot ar AI vienu pašu. Konsekventi rezultāti tika novēroti anatomiskās stadijas, menopauzes stāvokļa, reģiona, limfmezgla stāvokļa, vecuma, rases un iepriekšējās adjuvanta/neoadjuvanta ķīmijterapijas vai hormonālās terapijas apakšgrupās.

Dati no turpmākās analīzes (pārtraukšanas datums 2023. gada 21. jūlijs) ir apkopoti 8. tabulā, Kaplāna-Meijera līkne iDFS ir sniegta 1. attēlā. Ārstēšanas ilguma mediāna galīgās iDFS analīzes laikā bija aptuveni 30 mēneši ar iDFS novērošanas laika mediānu 33,3 mēneši abās pētījuma grupās. Kopējā dzīvildze (OS - *overall survival*) joprojām ir nenobriedusi. Kopumā bija miruši 172 pacienti (3,5%) (83/2525 ribocikliba grupā pret 89/2442 tikai AI grupā, HR 0,892, 95% TI: 0,661; 1,203).

8. tabula NATALEE - Efektivitātes rezultāti (iDFS), pamatojoties uz pētnieka novērtējumu (FAS) (līdz 2023. gada 21. jūlijam)

	Kisqali plus AI* N=2 549	AI N=2 552
Dzīvildze bez invazīvas slimības (iDFS^a)		
Notikumu skaits (pacienti) (n, %)	226 (8,9%)	283 (11,1%)
Riska attiecība (95% TI)	0,749 (0,628; 0,892)	
p-vērtība ^b	0,0006	
iDFS pēc 36 mēnešiem (%; 95% TI)	90,7 (89,3; 91,8)	87,6 (86,1; 88,9)
TI - ticamības intervāls; N - pacientu skaits.		
^a iDFS definēta kā laiks no randomizācijas līdz pirmajam gadījumam: lokāla invazīva krūts recidīva, reģionāla invazīva recidīva, attāla recidīva, nāves (jebkura iemesla dēļ), kontralaterāla invazīva krūts vēža vai otrā primārā invazīva vēža, kas nav krūts vēzis (izņemot ādas bazālo un plakanšūnu karcinomu).		
^b nominālā p-vērtība iegūta vienaspusējā stratificētā <i>log-rank</i> testā.		
* Letrozols vai anastrozols		

1. attēls NATALEE - Kaplāna-Meiera iDFS līkne, pamatojoties uz pētnieka novērtējumu (līdz 2023. gada 21. jūlijam)



Kisqali kombinācijā ar AI grupā bija 204 (8,0%) attālināti no slimības brīvas dzīvildzes (DDFS - *distant disease-free survival*) notikumi, salīdzinājumā ar 256 (10%) notikumiem tikai AI grupā (HR: 0,749, 95% TI: 0,623; 0,900).

Progresējošs krūts vēzis

Pētījums CLEE011A2301 (MONALEESA-2)

Kisqali kombinācijā ar letrozolu vērtēja randomizētā, dubultklā, ar placebo kontrolētā, daudzcentru III fāzes klīniskajā pētījumā, ārstējot sievietes pēcmenopauzes periodā ar hormonu receptoru pozitīvu, HER2 negatīvu, progresējošu krūts vēzi, kuras iepriekš nebija saņēmušas nekādu terapiju progresējošai slimībai, salīdzinot ar letrozolu vienu pašu.

Kopumā randomizēja 668 pacientus attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu Kisqali 600 mg devu un letrozolu (n=334) vai placebo un letrozolu (n=334), stratificējot pēc aknu un/vai plaušu metastāžu klātbūtnes (Jā [n=292 (44%)] pret Nē [n=376 (56%)]). Tika izlīdzināti demogrāfiskie un sākotnējie slimības pazīmju rādītāji, un tie bija salīdzināmi starp pētījuma grupām. Kisqali tika dots iekšķīgi devā 600 mg dienā 21 dienu pēc kārtas, kam sekoja 7 dienas bez ribociklība, kombinācijā ar letrozolu 2,5 mg vienu reizi dienā 28 dienas. Pacienti pētījuma laikā vai pēc slimības progresēšanas netika ļauts pāriet no placebo grupas uz Kisqali grupu.

Šajā pētījumā iesaistīto pacientu vecuma mediāna bija 62 gadi (diapazons no 23 līdz 91). 44,2% pacientu bija 65 gadus veci vai vecāki, tai skaitā 69 pacienti vecāki par 75 gadiem. Iekļautie pacienti bija baltās rases (82,2%), aziāti (7,6%) un melnās rases pārstāvji (2,5%). Visiem pacientiem ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0 vai 1. Pirms iekļaušanas pētījumā Kisqali grupā 46,6% pacientu bija saņēmuši ķīmijterapiju kā neoadjuvantu vai adjuvantu, un 51,3% bija saņēmuši prethormonu terapiju kā neoadjuvantu vai adjuvantu. 34,1% pacientu bija *de novo*. 22,0% pacientu bija tikai kaulu slimība un 58,8% pacientu bija iekšējo orgānu slimības. Pacienti, kuri iepriekš saņēmuši (neo) adjuvantu terapiju ar anastrozolu vai letrozolu, šo terapiju bija pabeiguši vismaz 12 mēnešus pirms randomizācijas pētījumam.

Primārā analīze

Primārais mērķa kritērijs pētījumā tika sasniegts plānotajā starpposma analīzē, kas veikta, novērojot 80% no mērķa dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) notikumiem, izmantojot norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijus (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*, RECIST v1.1), pamatojoties uz pētnieka novērtējumu visā populācijā (visiem randomizētajiem pacientiem), un apstiprinot ar maskētu neatkarīgu centrālu radioloģisku novērtējumu.

Efektivitātes rezultāti pilnā analīzes kopā pierādīja statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanos pacientiem, kuri saņēma Kisqali un letrozolu, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo un letrozolu (riska attiecība 0,556, 95% TI: 0,429; 0,720, vienaspusējā stratificētā *log-rank* testa p- vērtība 0,00000329) ar klīniski nozīmīgu ārstēšanas efektu.

Vispārējais veselības stāvoklis/dzīves kvalitātes dati neuzrādīja nozīmīgu atšķirību starp Kisqali un letrozola grupu un placebo un letrozola grupu.

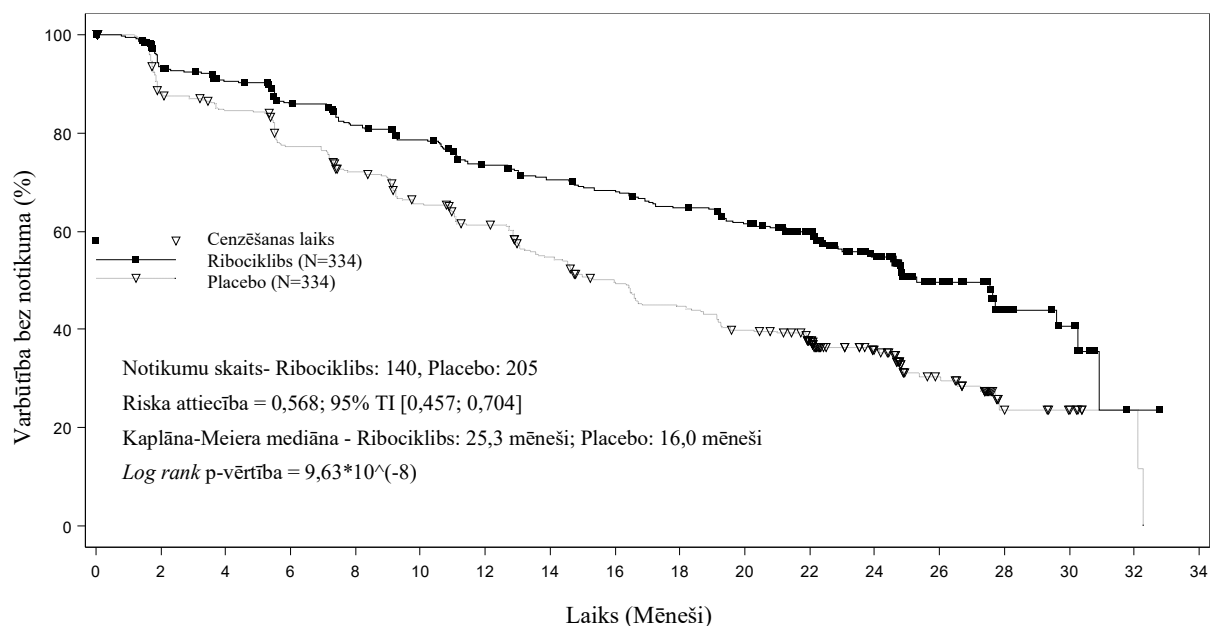
Pilnīgāks efektivitātes datu atjauninājums (līdz 2017. gada 02. janvārim) sniegts 9. un 10. tabulā.

PFS mediāna bija 25,3 mēneši (95% TI: 23,0; 30,3) ar ribociklibu un letrozolu ārstētiem pacientiem un 16,0 mēneši (95% TI: 13,4; 18,2) pacientiem, kuri saņēma placebo un letrozolu. Tika noteikts, ka slimība bez progresēšanas 24 mēnešus bija 54,7% pacientu, kuri saņēma ribociklibu un letrozolu, salīdzinot ar 35,9% placebo un letrozola grupā.

9. tabula MONALEESA-2 - Efektivitātes rezultāti (PFS), pamatojoties uz pētnieka radioloģisku novērtējumu (līdz 2017. gada 02. janvārim)

	Atjaunināta analīze	
	Kisqali un letrozols N=334	Placebo un letrozols N=334
Dzīvildze bez slimības progresēšanas		
PFS mediāna [mēneši] (95% TI)	25,3 (23,0; 30,3)	16,0 (13,4; 18,2)
Riska attiecība (95% TI)	0,568 (0,457; 0,704)	
p-vērtība ^a	9,63×10 ⁻⁸	
TI=ticamības intervāls; N=pacientu skaits		
^a p-vērtība iegūta vienpusējā stratificētā log-rank testā.		

2. attēls MONALEESA-2 - Kaplāna-Meiera PFS likne, pamatojoties uz pētnieka novērtējumu (līdz 2017. gada 02. janvārim)



Riskam pakļauto pacientu skaits																		
Laiks	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34
Ribociklībs	334	294	277	257	240	227	207	196	188	176	164	132	97	46	17	11	1	0
Placebo	334	279	265	239	219	196	179	156	138	124	110	93	63	34	10	7	2	0

Virkni PFS analīzes veica iepriekš norādītām apakšgrupām, pamatojoties uz prognostiskajiem faktoriem un sākotnējo raksturojumu, lai izmeklētu ārstēšanas efekta iekšējo pastāvīgumu. Slimības progresēšanas riska vai nāves samazināšanās par labu Kisqali un letrozola grupai tika novērota visās individuālo pacientu apakšgrupās pēc vecuma, rases, iepriekšējas adjuvantas vai ne-adjuvantas ķīmijterapijas vai hormonālās terapijas, aknu un/vai plaušu iesaistīšanās un metastātiskas slimības tikai kaulos. Tas bija acīmredzams pacientiem ar metastāzēm aknās un/vai plaušās (HR 0,561 [95% TI: 0,424; 0,743], mediānā dzīvildze bez slimības progresēšanas [mPFS] 24,8 mēneši Kisqali un letrozola grupā, salīdzinot ar 13,4 mēnešiem grupā, kura lietoja letrozolu vienu pašu) vai bez metastāzēm aknās un/vai plaušās (HR 0,597 [95% TI: 0,426; 0,837], mPFS 27,6 mēneši, salīdzinot ar 18,2 mēnešiem).

Atjaunināti kopējās atbildes reakcijas un klīniskā ieguvuma biežuma rezultāti ir attēloti 10. tabulā.

10. tabula MONALEESA-2 - Efektivitātes rezultāti (ORR, CBR), pamatojoties uz pētnieka novērtējumu (līdz 2017. gada 02. janvārim)

Analīze	Kisqali plus letrozols (%, 95% TI)	Placebo plus letrozols (%, 95% TI)	p-vērtība ^c
Pilna analizējamā kopa	N=334	N=334	
Kopējais atbildes reakcijas biežums^a	42,5 (37,2; 47,8)	28,7 (23,9; 33,6)	$9,18 \times 10^{-5}$
Klīniskā ieguvuma biežums^b	79,9 (75,6; 84,2)	73,1 (68,3; 77,8)	0,018
Pacienti ar izmērāmu slimību	n=257	n=245	
Kopējais atbildes reakcijas biežums^a	54,5 (48,4; 60,6)	38,8 (32,7; 44,9)	$2,54 \times 10^{-4}$
Klīniskā ieguvuma biežums^b	80,2 (75,3; 85,0)	71,8 (66,2; 77,5)	0,018
^a ORR (<i>Overall response rate</i>): Kopējais atbildes reakcijas biežums = pacientu īpatsvars ar pilnīgu atbildes reakciju + daļēju atbildes reakciju ^b CBR (<i>Clinical benefit rate</i>): Klīniskā ieguvuma biežums = pacientu īpatsvars ar pilnīgu atbildes reakciju + daļēju atbildes reakciju (+ stabilu slimību vai nepilnīgu atbildes reakciju/Neprogresējošu slimību ≥ 24 nedēļas) ^c p-vērtības ir iegūtas no vienaspusējā <i>Cochran-Mantel-Haenszel</i> hī kvadrāta testa			

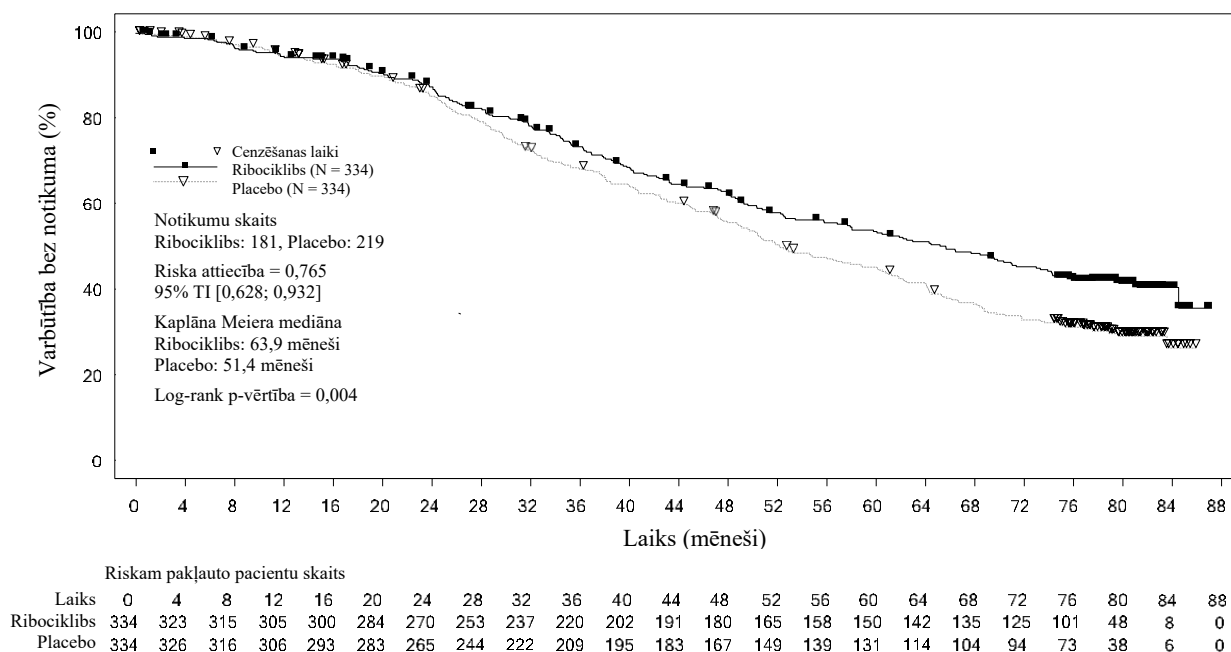
Galīgā OS analīze

Šīs galīgās OS analīzes rezultāti par kopējo pētījuma populāciju ir sniegti 11. tabulā un 3. attēlā.

11. tabula MONALEESA-2 – Efektivitātes rezultāti (OS) (līdz 2021. gada 10. jūnijam)

Kopējā dzīvildze, kopējā pētījuma populācija	Kisqali plus letrozols N=334	Placebo plus letrozols N=334
Gadījumu skaits – n [%]	181 (54,2)	219 (65,6)
OS mediāna [mēneši] (95% TI)	63,9 (52,4; 71,0)	51,4 (47,2; 59,7)
Riska attiecība ^a (95% TI)	0,765 (0,628; 0,932)	
p vērtība ^b	0,004	
OS bez notikumiem biežums, (%) (95% TI)		
24 mēneši	86,6 (82,3; 89,9)	85,0 (80,5; 88,4)
60 mēneši	52,3 (46,5; 57,7)	43,9 (38,3; 49,4)
72 mēneši	44,2 (38,5; 49,8)	32,0 (26,8; 37,3)
TI=ticamības intervāls ^a Riska attiecība ir iegūta no stratificētā Cox PH modeļa ^b p vērtība iegūta vienaspusējā stratificētā log-rank testā ($p < 0,0219$, lai pierādītu augstāku efektivitāti). Stratifikācija veikta pēc plaušu un/vai aknu metastāžu statusa atbilstoši IRT (interaktīvās atbildes reakcijas tehnoloģija)		

3. attēls MONALEESA-2 - Kaplāna Meiera OS līkne kopējā populācijā (līdz 2021. gada 10. jūnijam)



Log-rank tests un Cox PH modelis stratificēti pēc aknu un/vai plaušu metastāzēm atbilstoši IRT.
Vienpusējā p vērtība iegūta stratificētā log-rank testā.

Pētījums CLEE011E2301 (MONALEESA-7)

Kisqali vērtēja randomizētā, dubultklā, placebo kontrolētā, daudzcentru, III fāzes klīniskā pētījumā sievietēm pre- un perimenopauzes periodā ar hormonu receptoru pozitīvu, cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora (HER2) negatīvu progresējošu krūts vēzi ārstēšanā, lietojot to kombinācijā ar nesteroīdu aromatāzes inhibitoru (NSAI) vai tamoksifēnu un goserelīnu salīdzinājumā ar placebo, lietojot to kombinācijā ar NSAI vai tamoksifēnu un goserelīnu. MONALEESA-7 pētījumā iesaistītās pacientes iepriekš nebija saņēmušas endokrīnu terapiju progresējoša krūts vēža ārstēšanai.

Kopumā randomizēja 672 pacientes attiecībā 1:1, lai saņemtu Kisqali 600 mg un NSAI/tamoksifēnu un goserelīnu (n=335) vai arī placebo un NSAI/tamoksifēnu un goserelīnu (n=337), tās stratificējot pēc šāda principa: metastāzes aknās un/vai plaušās (Jā [n=344 (51,2%)] pret Nē [n=328 (48,8%)]), iepriekšēja ķīmijterapija progresējošas slimības ārstēšanai (Jā [n=120 (17,9%)] pret Nē [n=552 (82,1%)] un endokrīnas kombinācijas partneris (NSAI un goserelīns) [n=493 (73,4%)] pret tamoksifēnu un goserelīnu [n=179 (26,6%)]). Pētījuma grupas bija demogrāfisko un sākotnējo raksturlielumu ziņā līdzsvarotas un salīdzināmas. Kisqali lietoja iekšķīgi ar devu 600 mg dienā 21 secīgu dienu, kam sekoja 7 dienas bez ārstēšanas, kombinācijā ar NSAI (letrozols 2,5 mg vai anastrozols 1 mg) vai tamoksifēnu (20 mg) iekšķīgi vienu reizi dienā 28 dienas un goserelīnu (3,6 mg) subkutāni katru dienu 28 dienas, līdz tika novērota slimības progresēšana vai nepieņemama toksicitāte. Pacientēm pētījuma laikā vai pēc slimības progresēšanas neļāva pāriet no placebo uz Kisqali. Netika ļauta arī endokrīnās kombinācijas partneru maiņa.

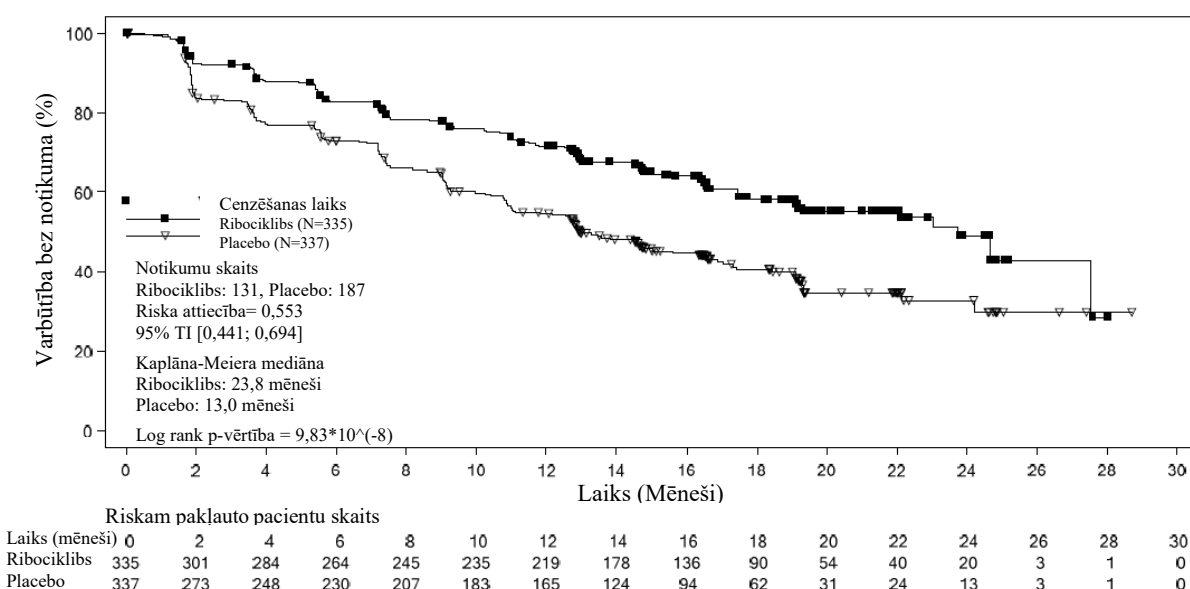
Šajā pētījumā iesaistīto pacientu vecuma mediāna bija 44 gadi (robežās no 25 līdz 58 gadiem), un 27% pacientu bija jaunākas par 40 gadiem. Lielākā daļa iekļauto pacientu piederēja eiropēdu rasei (57,7%), aziātu (29,5%) vai melnajai (2,8%) rasei, un gandrīz visām pacientēm (99,0%) sākotnējais ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0 vai 1. Pirms iekļaušanās pētījumā 14% no 672 pacientēm bija saņēmušas ķīmijterapiju metastātiskai slimībai, 32,6% ķīmijterapiju bija saņēmušas kā adjuvantu un 18% kā neadjuvantu; 39,6% bija saņēmušas endokrīnu terapiju kā adjuvantu un 0,7% kā neadjuvantu. E2301 pētījumā 40,2% pacientu bija *de novo* metastātiska slimība, 23,7% bija tikai kaulu slimība un 56,7% bija iekšējo orgānu slimības.

Primārais mērķa kritērijs pētījumā tika sasniegts primārajā analizē, ko veica pēc 318 dzīvildzes bez slimības progresēšanas (PFS) notikumiem atbilstoši pētnieka sniegtajam vērtējumam, izmantojot norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijus (RECIST v.1.1) pilnā analizē kopā (visas randomizētās pacientes). Primāros efektivitātes rezultātus pamatoja PFS rezultāti, kas balstīti neatkarīgā, maskētā, centrālā radioloģiskā vērtējumā. Novērojuma ilguma mediāna primārās PFS analīzes laikā bija 19,2 mēneši.

Kopumā pētījuma populācijā novērotie efektivitātes rezultāti demonstrēja statistiski nozīmīgu PFS uzlabošanos pacientēm, kuras saņēma Kisqali un NSAI/tamoksifēnu un goserelīnu, salīdzinājumā ar pacientēm, kuras saņēma placebo un NSAI/tamoksifēnu un goserelīnu (risks attiecība 0,553, 95% TI: 0,441; 0,694, vienaspusējā stratificētā *log-rank* testa p-vērtība $9,83 \times 10^{-8}$) ar klīniski nozīmīgu ārstēšanas efektu. PFS mediāna bija 23,8 mēneši (95% TI: 19,2; NV) pacientēm, kuras lietoja Kisqali un NSAI/tamoksifēnu un goserelīnu, un 13,0 mēneši (95% TI: 11,0; NV) pacientēm, kuras saņēma placebo un NSAI/tamoksifēnu un goserelīnu.

PFS izkliede ir apkopota Kaplāna-Meiera PFS līknē 4. attēlā.

4. attēls MONALEESA-7 – Kaplāna Meiera PFS līkne kopējā populācijā, pamatojoties uz pētnieka novērtējumu



PFS rezultāti, kas balstījās uz neatkarīgu, maskētu, centrālu radioloģisko novērtējumu aptuveni 40% randomizēto pacientu apakškopai, bija primāros efektivitātes rezultātus atbalstoši, ņemot vērā pētnieka novērtējumu (risks attiecība 0,427; 95% TI: 0,288; 0,633).

Primārās PFS analīzes laikā vispārējās dzīvildzes dati vēl nebija pilnīgi, ietverot 89 (13%) nāves (HR 0,916 [95% TI: 0,601; 1,396]).

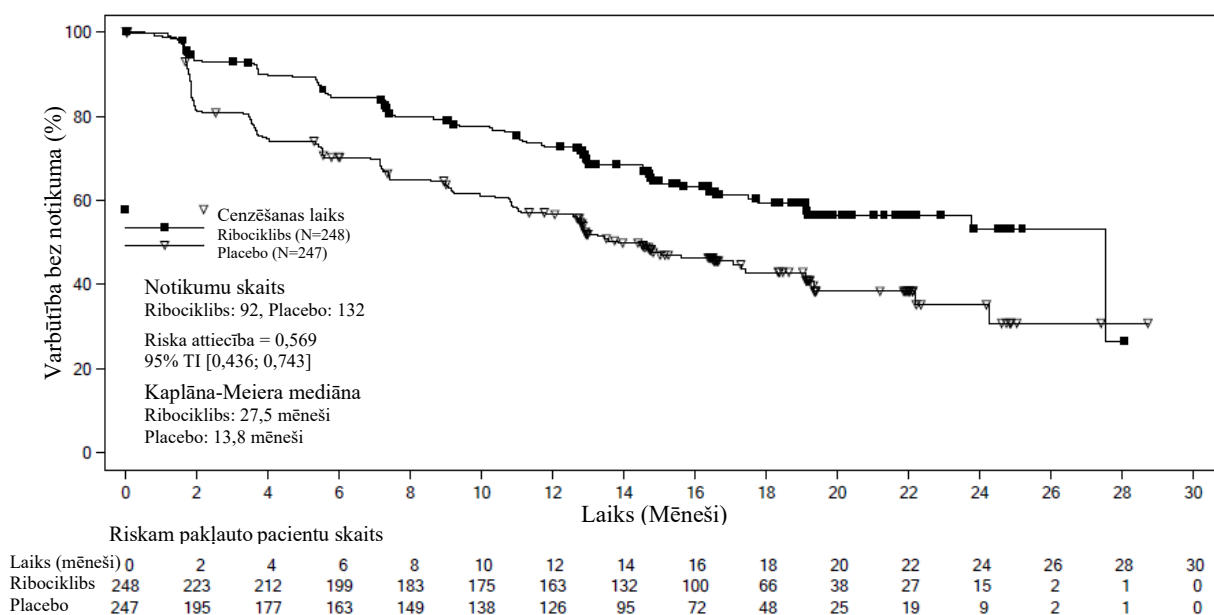
Kopējais atbildes reakcijas biežums (ORR) atbilstoši pētnieka veiktajam novērtējumam saskaņā ar RECIST v1.1 bija lielāks Kisqali grupā (40,9%; 95% TI: 35,6; 46,2) salīdzinājumā ar placebo grupu (29,7%; 95% TI: 24,8; 34,6, $p=0,00098$). Novērotais klīniskā ieguvuma biežums (CBR) bija lielāks Kisqali grupā (79,1%; 95% TI: 74,8; 83,5) salīdzinājumā ar placebo grupu (69,7%; 95% TI: 64,8; 74,6, $p=0,002$).

Iepriekš definētā apakšgrupas analizē, aptverot 495 pacientes, kuras bija saņēmušas Kisqali vai placebo kombinācijā ar NSAI un goserelīnu, PFS mediāna bija 27,5 mēneši (95% TI: 19,1; NV) Kisqali un NSAI apakšgrupā un 13,8 mēneši (95% TI: 12,6; 17,4) placebo un NSAI apakšgrupā [HR: 0,569; 95% TI: 0,436; 0,743]. Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 12. tabulā, un PFS raksturojošās Kaplāna-Meiera līknes redzamas 5. attēlā.

12. tabula MONALEESA-7 – Efektivitātes rezultāti (PFS) pacientiem, kuri saņēma NSAI

	Kisqali un NSAI un goserelīns N=248	Placebo un NSAI un goserelīns N=247
Dzīvildze bez slimības progresēšanas ^a		
PFS mediāna [mēneši] (95% TI)	27,5 (19,1 ; NE)	13,8 (12,6; 17,4)
Riska attiecība (95% TI)	0,569 (0,436; 0,743)	
TI=ticamības intervāls; N=pacientu skaits; NE = Nav nosakāms.		
^a PFS, pamatojoties uz pētnieka radioloģisko novērtējumu		

5. attēls. MONALEESA-7 – Kaplāna-Meiera PFS līkne, pamatojoties pētnieka novērtējumu pacientiem, kuri saņēma NSAI



Pētnieka novērtējuma kopējā atbildes reakcijas biežuma (ORR – *overall response rate*) un klīniskā ieguvuma biežuma (CBR – *clinical benefit rate*) efektivitātes rezultāti, pamatojoties uz RECIST v1.1 atspoguļoti 13. tabulā.

13. tabula. MONALEESA-7 – Efektivitātes rezultāti (ORR, CBR), pamatojoties uz pētnieka novērtējumu pacientiem, kuri saņēma NSAI

Analīze	Kisqali un NSAI un goserelīns (%, 95% TI)	Placebo un NSAI un goserelīns (%, 95% TI)
Pilna analīzes kopa	N=248	N=247
Kopējais atbildes reakcijas biežums (ORR)^a	39,1 (33,0; 45,2)	29,1 (23,5; 34,8)
Klīniskā ieguvuma biežums (CBR)^b	80,2 (75,3; 85,2)	67,2 (61,4; 73,1)
Pacienti ar izmērāmu slimību	n=192	n=199
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs^a	50,5 (43,4; 57,6)	36,2 (29,5; 42,9)
Klīniskā labuma rādītājs^b	81,8 (76,3; 87,2)	63,8 (57,1; 70,5)
^a ORR: procentuālā pacientu daļa ar pilnīgu atbildes reakciju+daļēju atbildes reakciju ^b CBR: procentuālā pacientu daļa ar pilnīgu atbildes reakciju+daļēju atbildes reakciju + (stabila slimība vai nepilnīga atbildes reakcija/neprogresējoša slimība ≥ 24 nedēļas)		

Rezultāti Kisqali plus NSAI apakšgrupā bija konsekventi visās apakšgrupās neatkarīgi no vecuma, rases, adjuvantas/neadjuvantas ķīmijterapijas vai hormonterapiju vēstures, aknu un/vai plaušu iesaistes un tikai kaulu metastātisku slimību.

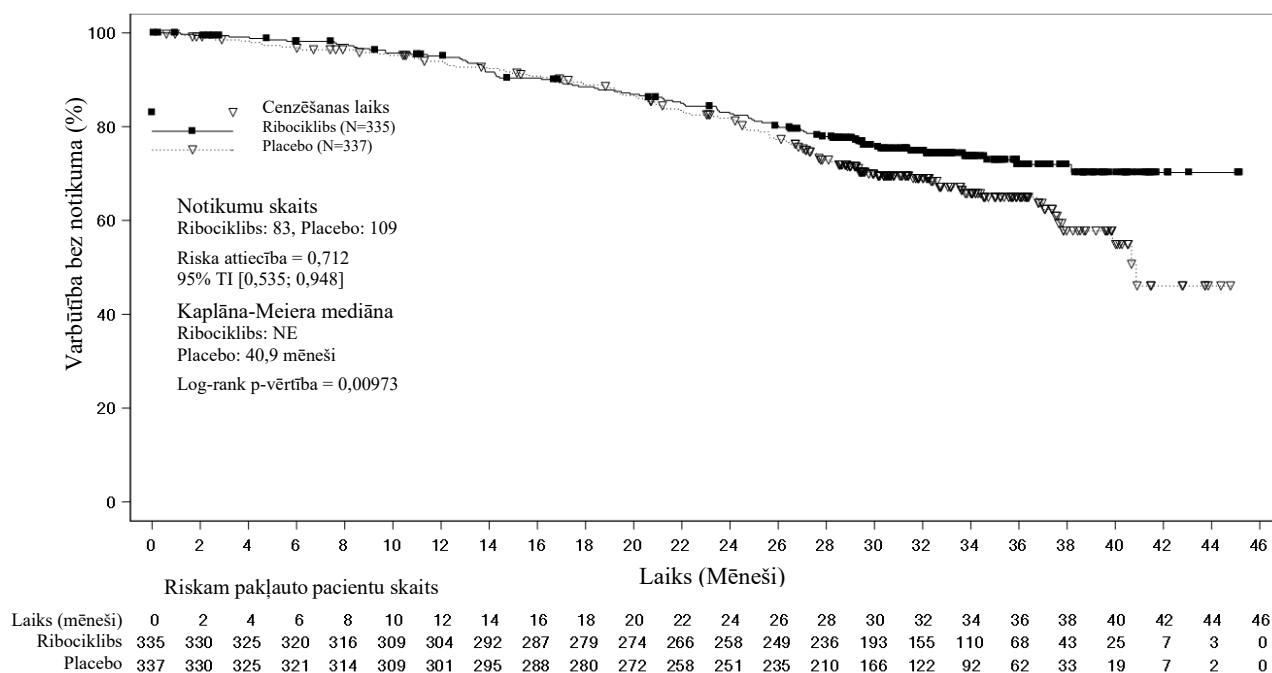
Pilnīgāks kopējās dzīvildzes datu atjauninājums (līdz 2018. gada 30. novembrim) sniegts 14. tabulā un 6. un 7. attēlā.

Otrajā OS analīzē pētījumā sasniedza tā galveno sekundāro mērķa kritēriju, uzrādot statistiski nozīmīgu OS uzlabošanu.

14. tabula. MONALEESA-7 – Efektivitātes rezultāti (OS) (līdz 2018. gada 30. novembrim)

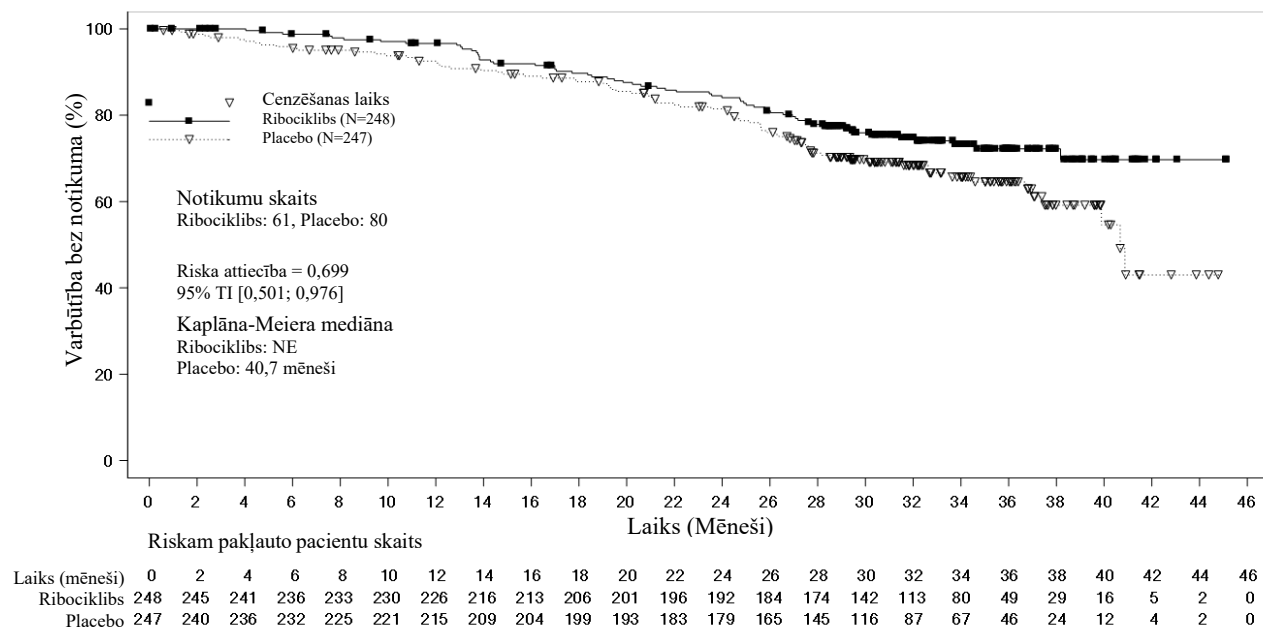
	Atjaunināta analīze (līdz 2018. gada 30. novembrim)	
Kopējā dzīvildze, kopējā pētījuma populācija	Kisqali 600 mg N=335	Placebo N=337
Notikumu skaits – n [%]	83 (24,8)	109 (32,3)
OS mediāna [mēneši] (95% TI)	NE (NE; NE)	40,9 (37,8; NE)
Riska attiecība (95% TI)	0,712 (0,535; 0,948)	
p-vērtība ^a	0,00973	
Kopējā dzīvildze, NSAI apakšgrupa	Kisqali 600 mg n=248	Placebo n=247
Notikumu skaits – n [%]	61 (24,6)	80 (32,4)
OS mediāna [mēneši] (95% TI)	NE (NE; NE)	40,7 (37,4; NE)
Riska attiecība (95% TI)	0,699 (0,501; 0,976)	
TI= ticamības intervāls, NE= Nav nosakāms, N= pacientu skaits;		
^a p-vērtība iegūta vienpusējā <i>log-rank</i> testā, kas stratificēts pēc plaušu un/vai aknu metastāzēm, iepriekšēju ķīmijterapiju progresējošai slimībai un vienlaicīgi lietojamu endokrīno terapiju katrā IRT (interaktīvās atbildes reakcijas tehnoloģija)		

6. attēls. MONALEESA-7 – Kaplāna-Meiera OS galīgās analīzes līkne (līdz 2018. gada 30. novembrim)



Log-rank tests un Kokska modelis ir stratificēti pēc plaušu un/vai aknu metastāzēm, iepriekšēju ķīmijterapiju progresējošai slimībai un vienlaicīgi lietojamu endokrīno terapiju katrā IRT.

7. attēls. MONALEESA-7 – Kaplāna-Meiera OS galīgās analīzes līkne pacientiem, kuri saņēma NSAI (līdz 2018. gada 30. novembrim)



Riska attiecība pamatojas uz nestratificētu Kokska modeli.

Papildus, slimības progresēšanas, lietojot nākošās izvēles zāles, vai nāves (PFS2) varbūtība pacientiem, kuri iepriekš pētījumā saņēma ribociklību, bija mazāka, salīdzinot ar pacientiem placebo grupā ar HR 0,692 (95% TI: 0,548; 0,875) kopējā pētījuma populācijā. PFS2 mediāna bija 32,3 mēneši (95% TI: 27,6; 38,3) placebo grupā un netika sasniegta (95% TI: 39,4; NE) ribociklības grupā. Līdzīgus rezultātus novēroja NSAI apakšgrupā, kur HR bija 0,660 (95% TI: 0,503; 0,868) un PFS2 mediāna bija 32,3 mēneši (95% TI: 26,9; 38,3) placebo grupā un netika sasniegta (95% TI: 39,4; NE) ribociklības grupā.

Pētījums CLEE011F2301 (MONALEESA-3)

Kisqali kombinācijā ar fulvestrantu salīdzinājumā ar fulvestrantu vienu pašu tika izvērtēts attiecībā 2:1 randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā, daudzcentru, III fāzes klīniskā pētījumā 726 sievietēm postmenopauzes periodā ar hormonu receptoru pozitīvu, HER2 negatīvu, progresējošu krūts vēzi, kuri iepriekš nebija saņēmušas nekādu vai tikai vienu endokrīnās terapijas kursu.

Šajā pētījumā iekļauto pacientu vecuma mediāna bija 63 gadi (robežās no 31 līdz 89 gadiem). 46,7% pacientu bija vismaz 65 gadus veci, ieskaitot 13,8% pacientus vismaz 75 gadu vecumā. Iekļautie pacienti piederēja eiropēdu (85,3%), aziātu (8,7%) vai melnajai (0,7%) rasei, un gandrīz visiem pacientiem (99,7%) ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0 vai 1. Šajā pētījumā tika iekļauti pirmās un otrās rindas terapijas pacienti (no kuriem 19,1% bija *de novo* metastātiska slimība). Pirms iekļaušanas pētījumā 42,7% pacientu bija saņēmuši ķīmijterapiju kā adjuvantu un 13,1% kā neadjuvantu, savukārt 58,5% bija saņēmuši endokrīnu terapiju kā adjuvantu un 1,4% kā neadjuvantu, un 21% bija iepriekš saņēmuši endokrīnu terapiju progresējoša krūts vēža ārstēšanai. Pētījumā F2301 21,2% pacientu bija tikai kaulu slimība un 60,5% bija iekšējo orgānu slimība.

Primārā analīze

Primārais mērķa kritērijs pētījumā tika sasniegts primārajā analīzē, ko veica pēc 361 dzīvildzes bez progresijas (PFS) notikuma atbilstoši pētnieka sniegtajam vērtējumam un izmantojot norobežotu audzēju atbildes reakcijas vērtēšanas kritērijus (RECIST v.1.1) pilnā analīzes kopā (visi randomizētie pacienti, līdz 2017. gada 3. novembrim). Novērojuma ilguma mediāna primārās PFS analīzes laikā bija 20,4 mēneši.

Primārie efektivitātes rezultāti pilnā analīzes kopā uzrādīja statistiski nozīmīgu PFS uzlabojumu pacientiem, kuri saņēma Kisqali un fulvestrantu, salīdzinājumā ar pacientiem, kuri saņēmi placebo un fulvestrantu (riska attiecība 0,593, 95% TI: 0,480; 0,732, vienusējā stratificēta *log-rank* testa p -vērtība $4,1 \times 10^{-7}$), ar aprēķinātu 41% progresēšanas vai nāves relatīvā riska samazinājumu par labu Kisqali un fulvestranta grupai.

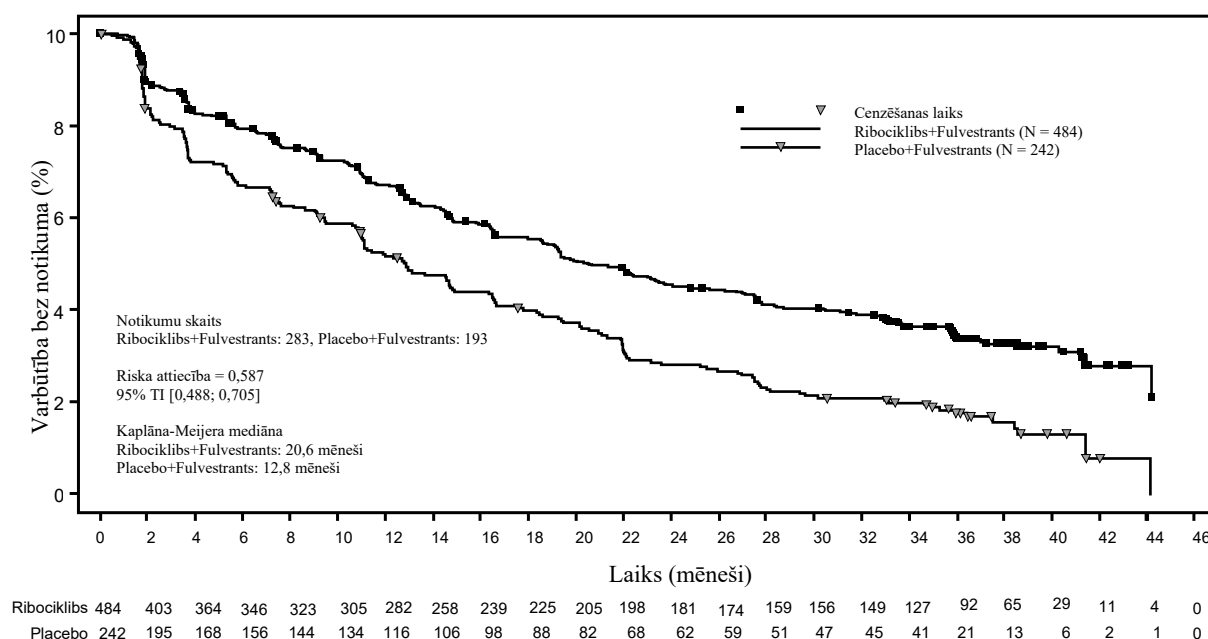
Primāros efektivitātes rezultātus apstiprināja nejaušs centrālais 40% attēlveidošanas apakšklases audits ar maskētu neatkarīgu centrālo radioloģisko novērtējumu (riska attiecība 0,492; 95% TI: 0,345; 0,703).

Otrās OS starpposma analīzes laikā tika veikts aprakstošs PFS atjauninājums, un atjauninātie PFS rezultāti par kopējo populāciju un apakšgrupām, pamatojoties uz iepriekšēju endokrīno terapiju, ir apkopoti 15. tabulā, un Kaplāna-Meiera līkne ir attēlota 8. attēlā.

15. tabula. MONALEESA-3 (F2301) - Atjauninātie PFS rezultāti, pamatojoties uz pētnieka novērtējumu (līdz 2019. gada 3. jūnijam)

	Kisqali un fulvestrants N=484	Placebo un fulvestrants N=242
Dzīvildze bez slimības progresēšanas kopējā pētījuma populācijā		
Gadījumu skaits- n [%]	283 (58,5)	193 (79,8)
PFS mediāna [mēneši] (95% TI)	20,6 (18,6; 24,0)	12,8 (10,9; 16,3)
Riska attiecība (95% TI)	0,587 (0,488; 0,705)	
Pirmās izvēles apakšgrupa ^a	Kisqali plus fulvestrants n=237	Placebo plus fulvestrants n=128
Gadījumu skaits- n [%]	112 (47,3)	95 (74,2)
PFS mediāna [mēneši] (95% TI)	33,6 (27,1; 41,3)	19,2 (14,9; 23,6)
Riska attiecība (95% TI)	0,546 (0,415; 0,718)	
Otrās izvēles vai agrīna recidīva apakšgrupa ^b	Kisqali plus fulvestrants n=237	Placebo plus fulvestrants n=109
Gadījumu skaits- n [%]	167 (70,5)	95 (87,2)
PFS mediāna [mēneši] (95% TI)	14,6 (12,5; 18,6)	9,1 (5,8; 11,0)
Riska attiecība (95% TI)	0,571 (0,443; 0,737)	
TI=ticamības intervāls.		
^a pacienti ar <i>de novo</i> progresējošu krūts vēzi bez iepriekšējas endokrīnās terapijas un pacienti, kuriem 12 mēnešus pēc (neo) adjuvantas endokrīnās terapijas pabeigšanas bija recidīvs.		
^b pacienti, kuru slimība recidivēja adjuvantas terapijas laikā vai 12 mēnešu laikā pēc (neo) adjuvanta endokrīnās terapijas pabeigšanas, un pacienti, kuriem bija progresēšana pēc vienas endokrīnās terapijas līnijas progresējošas slimības gadījumā.		

8. attēls. MONALEESA-3 (F2301)– Kaplāna-Meiera PFS līkne, pamatojoties uz pētnieka novērtējumu (FAS) (līdz 2019. gada 3. jūnijam)



Efektivitātes rezultāti kopējās atbildes reakcijas biežuma (ORR) un klīniskā ieguvuma biežuma (CBR) ziņā atbilstoši pētnieka sniegtajam vērtējumam, pamatojoties uz RECIST v.1.1, sniegti 16. tabulā.

16. tabula. MONALEESA-3 – Efektivitātes rezultāti (ORR, CBR), pamatojoties uz pētnieka novērtējumu (līdz 2017. gada 3. novembrim)

Analīze	Kisqali un fulvestrants (%, 95% TI)	Placebo un fulvestrants (%, 95% TI)
Pilna analīzes kopa	N=484	N=242
Kopējais atbildes reakcijas biežums (ORR)^a	32,4 (28,3; 36,6)	21,5 (16,3; 26,7)
Klīniskā ieguvuma biežums (CBR)^b	70,2 (66,2; 74,3)	62,8 (56,7; 68,9)
Pacienti ar izmērāmu slimību	n=379	n=181
Kopējais atbildes reakcijas rādītājs^a	40,9 (35,9; 45,8)	28,7 (22,1; 35,3)
Klīniskā labuma rādītājs^b	69,4 (64,8; 74,0).	59,7 (52,5; 66,8)
^a ORR: procentuālā pacientu daļa ar pilnīgu atbildes reakciju+daļēju atbildes reakciju ^b CBR: procentuālā pacientu daļa ar pilnīgu atbildes reakciju+daļēju atbildes reakciju + (stabila slimība vai nepilnīga atbildes reakcija/neprogresējoša slimība ≥ 24 nedēļas)		

Iepriekš noteiktas tādu pacientu apakšgrupas analīzē, kuri tika ārstēti ar Kisqali un fulvestrantu, iegūtās riska attiecības vērtības uzrādīja konsekvētu ieguvumu vairākās apakšgrupās, ieskaitot iedalījumu pēc vecuma, iepriekšējas ārstēšanas (agrīnas vai progresējošas), iepriekšējas adjuvantas/neoadjuvantas ķīmijterapijas vai hormonterapijas, aknu un/vai plaušu iesaistes un tikai kaulos esošu metastāžu pazīmēm.

OS analīze

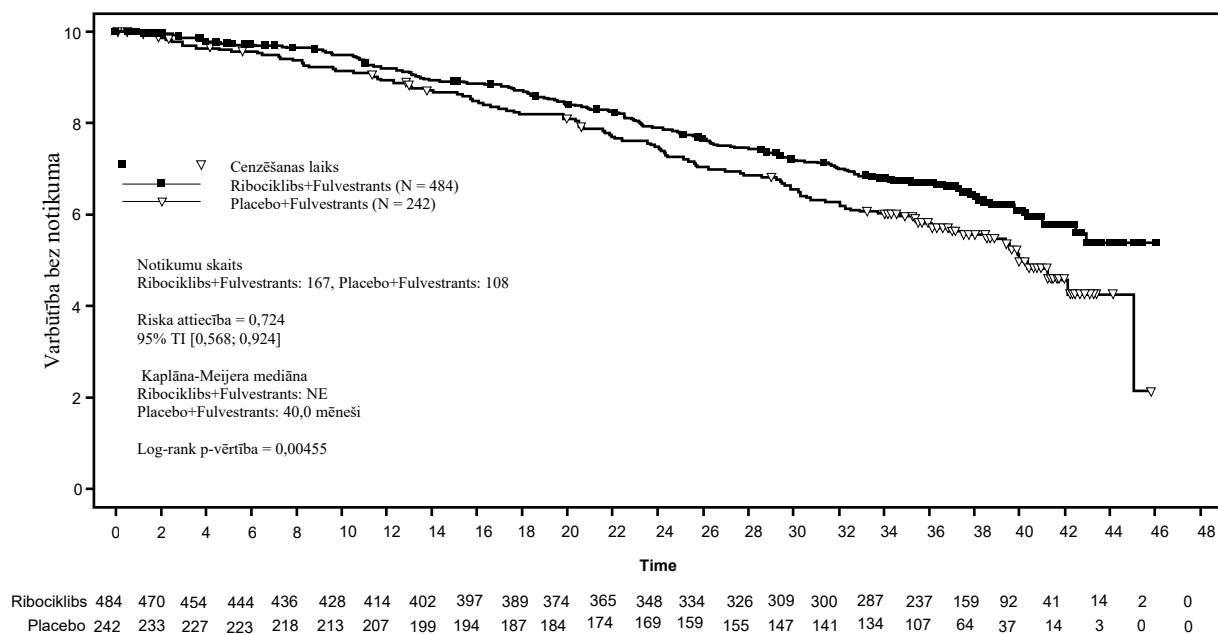
Otrajā OS analīzē pētījums sasniedza tā sekundāro mērķa kritēriju, parādot statistiski nozīmīgu OS uzlabojumu.

Šīs galīgās OS analīzes rezultāti par kopējo pētījumu populāciju un apakšgrupu analīze ir sniegti 17. tabulā un 9. attēlā.

17. tabula MONALEESA-3 (F2301) – efektivitātes rezultāti (OS) (līdz 2019. gada 3. jūnijam)

	Kisqali plus fulvestrants	Placebo plus fulvestrants
Kopējā pētījuma populācija	N=484	N=242
Gadījumu skaits- n [%]	167 (34,5)	108 (44,6)
OS mediāna [mēneši] (95% TI)	NE, (NE; NE)	40 (37; NE)
HR (95% TI) ^a	0,724 (0,568; 0,924)	
p vērtība ^b	0,00455	
Pirmās izvēles apakšgrupa	n=237	n=128
Gadījumu skaits- n [%]	63 (26,6)	47 (36,7)
HR (95% TI) ^c	0,700 (0,479; 1,021)	
Otrās izvēles vai agrīna recidīva apakšgrupa	n=237	n=109
Gadījumu skaits- n [%]	102 (43,0)	60 (55,0)
HR (95% TI) ^c	0,730 (0,530; 1,004)	
NE = Nav nosakāms.		
^a Riska attiecību iegūst no Cox PH modeļa, kas stratificēts pēc metastāzēm plaušās un/vai aknās, iepriekšējās endokrīnās terapijas.		
^b Vienpusēja p-vērtība tiek iegūta <i>log-rank</i> testā, kas stratificēts pēc plaušu un/vai aknu metastāzēm, iepriekšējās endokrīnās terapijas katrā IRT. P-vērtība ir vienpusēja un tiek salīdzināta ar sliekšni 0,01129, ko nosaka Lan-DeMets (O’Brien-Fleming) alfa izdevumu funkcija ar kopējo nozīmīguma līmeni 0,025.		
^c Riska attiecība tiek iegūta no nestratificēta Cox PH modeļa.		

9. attēls MONALEESA-3 (F2301) – OS Kaplāna-Meijera līkne (pilna analīzes kopa [FAS]) (līdz 2019. gada 3. jūnijam)



Log-rank testu un Koksja modeli stratificē pēc plaušu un/vai aknu metastāzēm, iepriekšēju progresējošas slimības ķīmijterapiju un endokrīnās kombinācijas vienlaikus lietotām zālēm katrā IRT.

Laiks līdz progresēšanai nākamās kārtas terapijā vai nāvei (PFS2) pacientiem Kisqali grupā bija ilgāks nekā pacientiem placebo grupā (HR: 0,670 [95% TI: 0,542; 0,830]) kopējā pētījuma populācijā. PFS2 mediāna bija 39,8 mēneši (95% TI: 32,5; NE) Kisqali grupā un 29,4 mēneši (95% TI: 24,1; 33,1) placebo grupā.

Gados vecāki pacienti

No visiem pacientiem, kuri saņēma Kisqali pētījumos MONALEESA-2 un MONALEESA-3, procentuāli lielākā daļa bija ≥ 65 gadus un ≥ 75 gadus veci (skatīt 5.1. apakšpunktu). Netika novērotas nekādas vispārējas atšķirības Kisqali drošuma vai efektivitātes ziņā starp šiem pacientiem un gados jaunākiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

Trīs pivotālajos pētījumos (MONALEESA-2, MONALEESA-3 un MONALEESA-7) 510 (53,8%) pacienti ar normālu nieru darbību, 341 (36%) pacienti ar viegliem nieru darbības traucējumiem un 97 (10,2%) pacienti ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem saņēma ārstēšanu ar ribociklibu. Pētījumos netika iesaistīts neviena pacients ar smagiem nieru darbības traucējumiem. PFS rezultāti bija konsekventi pacientiem ar viegliem un vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, kuri saņēma ribociklibu 600 mg sākuma devā, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Drošuma profils bija konsekvents visās nieru darbības kohortās (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Kisqali visās pediatrikās populācijas apakšgrupās ar krūts vēzi (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Ribocikliba farmakokinētiku pētīja pacientiem ar progresējošu vēzi pēc iekšķīgi lietotas dienas devas 50 mg līdz 1 200 mg. Veseli cilvēki saņēma vienu devu iekšķīgi diapazonā no 400 mg līdz 600 mg vai atkārtotas dienas devas (8 dienas) 400 mg.

Uzsūkšanās

Ribocikliba vidējā ģeometriskā absolūtā biopieejamība veseliem cilvēkiem pēc vienreizējas perorālas 600 mg devas bija 65,8%.

Laiks līdz $C_{\max}$ ($T_{\max}$) sasniegšanas pēc ribocikliba iekšķīgas lietošanas bija no 1 līdz 4 stundām. Ribociklibs uzrādīja nelielu atšķirību par proporcionālu iedarbības pieaugumu ($C_{\max}$ un AUC) visā pārbaudītajā devu diapazonā (50-1 200 mg). Pēc atkārtotas devas lietošanas vienu reizi dienā, līdzsvara koncentrācija parasti tika sasniegta pēc 8 dienām un ribociklibs uzkrājās ar ģeometrisku vidējo uzkrāšanās attiecību 2,51 (diapazons: 0,97-6,40).

Pārtikas ietekme

Salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, iekšķīga vienas 600 mg devas ribocikliba apvalkotās tabletes lietošana ar augsta tauku satura, augstu kaloriju maltīti neietekmēja ribocikliba uzsūkšanās ātrumu un apjomu.

Izkliede

Ribocikliba saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām *in vitro* bija aptuveni 70% un nebija atkarīga no koncentrācijas (10 līdz 10 000 ng/ml). Ribociklibs tika vienlīdzīgi izkļiedēts starp sarkanajām asinīm šūnām un plazmu ar vidējo *in vivo* asins-pret-plazmas attiecību 1,04. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, šķietamais izkļiedes tilpums līdzsvara koncentrācijā (V_{ss}/F) bija 1 090 l.

Biotransformācija

In vitro un *in vivo* pētījumi norādīja, ka ribociklibs cilvēkiem, galvenokārt, izdalās metabolizējoties aknās, galvenokārt ar CYP3A4. Pēc iekšķīgas ribocikliba vienreizējas 600 mg [^{14}C] devas cilvēkiem, galvenie ribocikliba vielmaiņas ceļi bija oksidācijas reakcijas (dealkilācija, C un/vai N-oksidēģenācija, oksidēģšanās (-2H)) un to kombinācijas. Ribocikliba I fāģes metabolītu II fāģes konģugāti ietvēra N-acetilēģšanu, sulfēģšanu, cisteīna konģugāģiju, glikozilāģiju un glikuronidāģiju. Ribociklibs bija

galvenais cirkulējošais zāļu atvasinājums plazmā. Galvenie cirkulējošie metabolīti ir metabolīts M13 (CCI284, N-hidroksilācija), M4 (LEQ803, N-demetilēšana) un M1 (sekundārais glikuronīds). Ribocikliba klīniskā aktivitāte (farmakoloģiskā un drošība) bija saistīta galvenokārt ar pamatzālēm, cirkulējošo metabolītu ieguldījums ir nenozīmīgs.

Ribociklibis plaši metabolizējas, neizmainītas zāles izkārņījumos un urīnā veidojot attiecīgi 17,3% un 12,1% no devas. Metabolīts LEQ803 bija nozīmīgs metabolīts izdalījumos, un izkārņījumos un urīnā veidoja aptuveni 13,9% un 3,74% no ievadītās devas. Daudzi citi metabolīti nelielos daudzumos tika konstatēti gan izkārņījumos, gan urīnā ($\leq 2,78\%$ no ievadītās devas).

Eliminācija

Līdzsvara koncentrācijā, lietojot 600 mg pacientiem ar progresējošu vēzi, vidējais ģeometriskais plazmas efektīvais pusperiods (pamatojoties uz uzkrāšanās attiecību) bija 32,0 stundas (63% CV) un ģeometriskais vidējais šķietamais perorālais klīrenss (CL/F) bija 25,5 l/h (66% CV). Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, sagaidāms, ka ribocikliba iedarbība pacientiem ar agrīnu krūts vēzi būs nedaudz mazāka nekā pacientiem ar progresējošu krūts vēzi, kuri ārstēti ar tādu pašu devu. Ģeometriskais vidējais ribocikliba šķietamais plazmas terminālais periods ($T_{1/2}$) svārstījās no 29,7 līdz 54,7 stundām, un ribocikliba vidējais ģeometriskais CL/F svārstījās no 39,9 līdz 77,5 l/h, lietojot 600 mg dažādos pētījumos veseliem cilvēkiem.

Ribociklibis un tā metabolīti tiek izvadīti galvenokārt ar izkārņījumiem, un nelielā daudzumā caur nierēm. 6 veseliem vīriešiem pēc vienas iekšķīgas [^{14}C] ribocikliba devas 91,7% no kopējās ievadītās radioaktīvās devas izdalījās 22 dienu laikā; izkārņījumi bija galvenais izvadīšanas ceļš (69,1%), un 22,6% devas izdalījās urīnā.

Linearitāte/nelinearitāte

Ribociklibis uzrādīja nedaudz vairāk par proporcionālu iedarbības pieaugumu ($C_{\max}$ un AUC) visā devu diapazonā no 50 mg līdz 1 200 mg pēc vienreizējas devas un atkārtotām devām. Šo analīzi ierobežo mazo paraugu apjoms lielākajā daļā kohortu, un lielākā daļa datu iegūti no 600 mg devas kohortas.

Īpašas populācijas

Nieru darbības traucējumi

Nieru darbības ietekme uz ribocikliba farmakokinētiku vērtēta nieru darbības traucējumu pētījumā, kas iekļāva 14 veselus cilvēkus ar normālu nieru darbību (absolūtais glomerulu filtrācijas ātrums [aGFĀ] ≥ 90 ml/min), 8 cilvēkus ar viegliem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no 60 līdz < 90 ml/min), 6 cilvēkus ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no 30 līdz < 60 ml/min), 7 cilvēkus ar smagiem nieru darbības traucējumiem (aGFĀ no 15 līdz < 30 ml/min) un 3 cilvēkus ar nieru slimību terminālā stadijā (NSTS) (aGFĀ < 15 ml/min), lai saņemtu vienreizēju ribocikliba devu 400 mg.

AUC_{inf} palielinājās 1,6 reizes, 1,9 reizes un 2,7 reizes, un $C_{\max}$ paaugstinājās 1,8 reizes, 1,8 reizes un 2,3 reizes cilvēkiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar iedarbību pacientiem ar normālu nieru funkciju. Ņemot vērā, ka ribocikliba efektivitātes un drošuma pētījumos piedalījās liela daļa pacientu ar viegliem nieru darbības traucējumiem (skatīt 5.1. apakšpunktu), dati par pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem nieru darbības traucējumu pētījumā tika salīdzināti arī ar apkopotajiem datiem par pacientiem ar normālu nieru darbību un viegliem nieru darbības traucējumiem. Salīdzinot ar apkopotajiem datiem cilvēkiem ar normālu nieru darbību un viegliem nieru darbības traucējumiem, pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem AUC_{inf} palielinājās attiecīgi 1,6 un 2,2 reizes, un $C_{\max}$ palielinājās attiecīgi 1,5 reizes un 1,9 reizes. Reižu atšķirība subjektiem ar NSTS netika aprēķināta nelielā subjektu skaita dēļ, taču rezultāti norāda uz līdzīgu vai nedaudz lielāku ribocikliba iedarbības pieaugumu, salīdzinot ar pacientiem, kuriem ir smagi nieru darbības traucējumi.

Nieru funkcijas ietekme uz ribocikliba farmakokinētiku tika novērtēta arī progresējoša vai metastātiska krūts vēža pacientiem efektivitātes un drošuma pētījumos, kur pacienti saņēma 600 mg sākuma devu (skatīt 5.1. apakšpunktu). Farmakokinētisko datu apakšgrupas analīzē, kas iegūta pētījumos ar progresējoša vai metastātiska krūts vēža slimniekiem pēc perorālas 600 mg ribocikliba vienreizējas vai atkārtotas devas lietošanas, ribocikliba AUC_{inf} un C_{max} pacientiem ar viegliem ($n=57$) vai vidēji smagiem ($n=14$) nieru darbības traucējumiem bija salīdzināmi ar AUC_{inf} un C_{max} pacientiem ar normālu nieru funkciju ($n=86$), kas neliecina par vieglu vai vidēji smagu nieru darbības traucējumu klīniski nozīmīgu ietekmi uz ribocikliba iedarbību.

Aknu darbības traucējumi

Balstoties uz farmakokinētikas pētījumu cilvēkiem bez vēža ar aknu darbības traucējumiem, viegli aknu darbības traucējumi neietekmēja ribocikliba iedarbību (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ribocikliba vidējā iedarbība pacientiem ar vidēji smagiem (ģeometrisko vidējo attiecību [GMR]: 1,44 C_{max} ; 1,28 AUC_{inf}) un smagiem (GMR: 1,32 C_{max} ; 1,29 AUC_{inf}) aknu darbības traucējumiem palielinājās mazāk nekā 2 reizes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, kurā bija iekļauti 160 progresējoša vai metastātiska krūts vēža pacienti ar normālu aknu darbību un 47 pacienti ar viegliem aknu darbības traucējumiem, viegli aknu darbības traucējumi neietekmēja ribocikliba iedarbību, vēl vairāk atbalstot secinājumus no īpaša aknu darbības traucējumiem vēlītā pētījuma. Ribociklibam nav pētīts krūts vēža pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem.

Vecuma, svara, dzimuma un rases ietekme

Populācijas farmakokinētikas analīze liecināja, ka vecumam, ķermeņa masai vai dzimumam nav klīniski nozīmīgas ietekmes uz ribocikliba sistēmisko iedarbību, lai būtu nepieciešama devas pielāgošana. Dati par farmakokinētikas atšķirībām atkarībā no rases ir pārāk ierobežoti, lai izdarītu secinājumus.

Mijiedarbības dati *in vitro*

Ribocikliba iedarbība uz citohroma P450 enzīmiem

In vitro ribociklibam klīniski nozīmīgā koncentrācijā ir atgriezenisks CYP1A2, CYP2E1 un CYP3A4/5 un laika atkarīgs CYP3A4/5 inhibitors. *In vitro* novērtējumi norādīja, ka Kisqali klīniski nozīmīgā koncentrācijā nepiemīt potenciāls inhibēt CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 un CYP2D6 aktivitāti. Klīniski nozīmīgā koncentrācijā ribociklibam nav potenciāla laika atkarīgai CYP1A2, CYP2C9 un CYP2D6 inhibēšanai vai CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 un CYP3A4 inducēšanai.

In vitro dati norāda, ka Kisqali nepiemīt potenciāls inducēt UGT enzīmus vai CYP enzīmus CYP2C9, CYP2C19 un CYP3A4 caur PXR. Tāpēc ir maz ticams, ka Kisqali ietekmētu šo enzīmu substrātus. *In vitro* dati nav pietiekami, lai izslēgtu ribocikliba potenciālu inducēt CYP2B6 caur CAR.

Transportieru iedarbība uz ribociklibu

Ribociklibam ir P-gp substrāts *in vitro*, bet pamatojoties uz masas bilances datiem, ir maz ticams, ka P-gp vai BCRP ietekmētu ribocikliba iedarbību, lietojot iekšķīgi terapeitiskā devā. Ribociklibam nav aknu uzsūkšanās transportsistēmu OATP1B1, OATP1B3 vai OCT-1 substrāts *in vitro*.

Ribocikliba iedarbība uz transportieriem

In vitro pētījumi liecināja, ka ribociklibam piemīt potenciāls inhibēt zāļu transportieru P-gp, BCRP, OATP1B1/B3, OCT1, OCT2, MATE1 un BSEP aktivitāti. *In vitro* ribociklibam klīniski nozīmīgā koncentrācijā neinhibē OAT1, OAT3 vai MRP2.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Drošuma farmakoloģija

In vivo kardiālā drošuma pētījumi suņiem uzrādīja ar devu un koncentrāciju saistītu QTc intervāla pagarināšanos iedarbības līmenī, kas būtu jāsasniedz pacientiem pēc ieteicamās devas 600 mg. Paaugstinātas iedarbības līmenī (apmēram 5 reizes lielāks par paredzamo klīnisko C_{max}) ir arī potenciāls ierosināt priekšlaicīgu kambaru kontrakciju (PKK) incidenci.

Atkārtotu devu toksicitāte

Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos (ārstēšanas grafiks: 3 nedēļas ar zālēm/1 nedēļa bez zālēm) līdz 27 nedēļām žurkām un līdz 39 nedēļām suņiem atklāja hepatobiliāro sistēmu (proliferatīvas izmaiņas,olestāze, smilšveida akmentiņi žultspūslī un sabiezināta žults) kā ribocikliba toksicitātes primāro mērķa orgānu. Mērķa orgāni, kas saistīti ar ribocikliba farmakoloģisko iedarbību atkārtotu devu pētījumos, ietver kaulu smadzenes (hipocelularitāte), limfātisko sistēmu (limfoīdu samazināšanās), zarnu gļotādu (atrofija), ādu (atrofija), kaulus (samazināta kaulu veidošanās), nieres (tubulāro epitēlija šūnu vienlaicīga deģenerācija un reģenerācija) un sēkliniekus (atrofija). Papildus sēkliniekos novērotajām atrofiskajām izmaiņām, kam bija tendence uz atgriezeniskumu, visas pārējās izmaiņas bija pilnībā atgriezeniskas pēc 4 nedēļu perioda bez terapijas. Ribocikliba iedarbība dzīvniekiem toksicitātes pētījumos kopumā bija mazāka vai vienāda ar novēroto pacientiem, kuri saņem vairākas 600 mg/dienā devas (pamatojoties uz AUC).

Reproduktīvā toksicitāte/Fertilitāte

Ribociklibis uzrādīja fetotoksicitāti un teratogenitāti, lietojot devas, kas neuzrādīja toksicitāti žurku un trušu mātītēm. Pēc iedarbības prenatalā periodā žurkām biežāk novēroja abortus postimplantācijas posmā un augļa svara samazināšanos, un ribociklibis bija teratogēns trušiem, izmantojot iedarbības, kas attiecīgi bija zemākas vai 1,5 reizes pārsniedza cilvēkiem paredzēto iedarbību, lietojot augstāko ieteicamo devu 600 mg/dienā pacientiem ar progresējošu vai metastātisku krūts vēzi atbilstoši AUC.

Žurkām tika atzīmēts samazināts augļa svars, kas kopā ar skeleta izmaiņām tika uzskatīti par pārejošiem un/vai saistītiem ar mazāku augļa svaru. Trušiem bija nelabvēlīga ietekme uz embriofetālo attīstību, ko apliecina palielināta augļa anomāliju (malformācijas un ārējo, iekšējo orgānu un skeleta varianti) un augļa augšana (mazāks augļa svars) incidence. Tika konstatētas samazinātas/mazas plaušu daivas un papildu asinsvads pie aortas loka, un diafragmas trūce, iztrūkstoša papilddaiva vai (daļēji) saaugušas plaušu daivas un samazināta/maza plaušu papilddaiva (30 un 60 mg/kg), papildus/rudimentāras trīspadsmītās ribas un nepareizas formas mēles kauls un samazināts falangu skaits plaukstas īkšķim. Nebija pierādījumu par embriofetālo mirstību.

Fertilitātes pētījumā ar žurku mātītēm ribociklibis nevienā devā līdz 300 mg/kg/dienā (kas varētu būt mazāka vai vienāda iedarbība ar klīnisko iedarbību pacientiem, lietojot augstāko ieteicamo devu 600 mg/dienā atbilstoši AUC) reproduktīvo funkciju, fertilitāti vai agrīno embrionālo attīstību neietekmēja.

Ribociklibis nav vērtēts fertilitātes pētījumos tēviņiem. Tomēr toksicitātes pētījumos ar žurkām un suņiem tika ziņots par atrofiskām izmaiņām sēkliniekos, izmantojot iedarbības, kas bija mazākas vai vienādas ar iedarbību cilvēkiem, lietojot augstāko ieteicamo dienas devu 600 mg/dienā atbilstoši AUC. Šī iedarbība var būt saistīta ar tiešu antiproliferatīvo iedarbību uz sēklinieku cilmes šūnām, izraisot sēklas kanāliņu atrofiju.

Ribociklibis un tā metabolīti ātri izdalījās žurku pienā. Ribocikliba iedarbība pienā bija augstāka nekā plazmā.

Genotoksicitāte

Genotoksicitātes pētījumi baktēriju *in vitro* sistēmās un zīdītāju *in vitro* un *in vivo* sistēmās ar un bez metaboliskas aktivācijas neatklāja nekādus pierādījumus par ribocikliba genotoksisko potenciālu.

Kancerogenitāte

Ribocikliba kancerogenitāti vērtēja 2 gadus ilgā pētījumā ar žurkām.

Perorāla ribocikliba lietošana 2 gadus palielināja endometrija epitēlija audzēju un dziedzeru un plakanšūnu hiperplāzijas biežumu žurku mātīšu dzemdē/dzemes kaklā, lietojot devas ≥ 300 mg/kg/dienā, kā arī palielināja folikulu audzēju biežumu žurku tēviņu vairogdziedzerī, lietojot devu 50 mg/kg/dienā. Vidējā iedarbība līdzsvara stāvoklī (AUC_{0-24h}) žurku mātītēm un tēviņiem, kuriem novērotas neoplastiskas izmaiņas, bija 1,2 un 1,4 reizes lielāka nekā pacientiem, lietojot attiecīgi ieteicamo devu 600 mg/dienā. Vidējā iedarbība līdzsvara stāvoklī (AUC_{0-24h}) žurku mātītēm un tēviņiem, kuriem novērotas neoplastiskas izmaiņas, bija attiecīgi 2,2 un 2,5 reizes lielāka nekā pacientiem, lietojot attiecīgi 400 mg dienā.

Papildu neneoplastiskas proliferatīvās izmaiņas sastāvēja no paaugstināta daudzuma izmainītiem aknu perēkļiem (bazofilo un dzidro šūnu) un sēklinieku intersticiālo (Leidiga) šūnu hiperplāzijas žurku tēviņiem, lietojot attiecīgi ≥ 5 mg/kg dienā un 50 mg/kg dienā.

Vairogdziedzera atražu mehānisms žurku tēviņiem, visticamāk, ir saistīts ar grauzējiem specifisku mikrosomālu enzīmu indukciju aknās, kas tiek uzskatīts par nenozīmīgu cilvēkiem. Ietekme uz dzemdi/dzemes kaklu un sēklinieku intersticiālajām (Leidiga) šūnām ir saistīta ar ilgstošu hipoprolaktinēmiju, kas ir sekundāra laktotrofo šūnu funkcijas CDK4 inhibīcijai hipofīzē, izmainot hipotalāma-hipofīzes-gonādu asi.

Jebkuru iespējamo estrogēna/progesterona attiecības pieaugumu cilvēkiem ar šo mehānismu kompensētu vienlaicīgas antiestrogēna terapijas inhibējoša darbība uz estrogēna sintēzi, jo cilvēkiem Kisqali ir indicēts kombinācijā ar estrogēnu pazeminošiem līdzekļiem.

Ņemot vērā būtiskās atšķirības starp grauzējiem un cilvēkiem attiecībā uz prolaktīna sintēzi un lomu, nav paredzams, ka šādam darbības veidam būs sekas cilvēkiem.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Krospovidons (A tipa)
Mazaizvietota hidroksipropilceluloze
Magnija stearāts
Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

Apvalks

Melnais dzelzs oksīds (E172)
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Sojas lecitīns (E322)
Polivinilspirts (daļēji hidrolizēts)
Talks
Titāna dioksīds (E171)
Ksantāna sveķi

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

PVH/PHTFE (polivinilhlorīda/polihlortrifluoretilēna) vai PA/Al/PVH (poliamīda/alumīnija/polivinilhlorīda) blisteri pa 14 vai 21 apvalkotai tabletei.

Atsevišķi iepakojumi pa 21, 42 vai 63 apvalkotajām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumi pa 63 (3 iepakojumi pa 21), 126 (3 iepakojumi pa 42) vai 189 (3 iepakojumi pa 63) apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Īrija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1221/001-012

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2017. gada 22. augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 4. aprīlis

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS(-I), KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja(-u), kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vācija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovēnija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovēnija

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Vācija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- **Pienākums veikt pēcreģistrācijas pasākumus**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi

Apraksts	Izpildes termiņš
1. Pēcreģistrācijas efektivitātes pētījums (PAES): lai turpmāk raksturotu Kisqali efektivitāti, lietojot kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru, adjuvantā ārstēšanā pacientiem ar hormonu receptora (HR)-pozitīvu, cilvēka epidermālā augšanas faktora receptora 2 (HER2)-negatīvu agrīnu krūts vēzi ar augstu atkārtšanās risku, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz 5 gadus ilga iDFS (dzīvildzes bez invazīvas slimības) un OS (kopējās dzīvildzes) novērošanas rezultātus NATALEE pētījumā.	Jun-2027

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ATSEVIŠKĀ IEPAKOJUMA ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kisqali 200 mg apvalkotās tabletes
ribociclibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur ribocikliba sukcinātu, kas atbilst 200 mg ribocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

21 apvalkotā tablete
42 apvalkotās tabletes
63 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Ievadiet nedēļas dienas, sākot ar 1. ārstēšanas dienu. Atzīmējiet apli pēc katras tabletes lietošanas.

Lietojiet Kisqali devu vienu reizi dienā 3 nedēļas, kam seko 1 pārtraukuma nedēļa.

Šajā nedēļā Kisqali nelieto.

Diena

Nedēļa

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1221/001	21 apvalkotā tablete (PHTFE/PVH blisteros)
EU/1/17/1221/002	21 apvalkotā tablete (PA/Al/PVH blisteros)
EU/1/17/1221/003	42 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH blisteros)
EU/1/17/1221/004	42 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH blisteros)
EU/1/17/1221/005	63 apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH blisteros)
EU/1/17/1221/006	63 apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH blisteros)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kisqali 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KARTONA KASTĪTE VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMAM (AR BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kisqali 200 mg apvalkotās tabletes
ribociclibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur ribocikliba sukcinātu, kas atbilst 200 mg ribocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 63 (3 iepakojumi pa 21) apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums: 126 (3 iepakojumi pa 42) apvalkotās tabletes
Vairāku kastīšu iepakojums: 189 (3 iepakojumi pa 63) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH blisteros)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH blisteros)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH blisteros)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH blisteros)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH blisteros)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH blisteros)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Kisqali 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

VAIRĀKU KASTĪŠU IEPAKOJUMA STARPIEPAKOJUMS (BEZ BLUE BOX)

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kisqali 200 mg apvalkotās tabletes
ribociclibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur ribocikliba sukcinātu, kas atbilst 200 mg ribocikliba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur sojas lecitīnu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

21 apvalkotā tablete. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nepārdot atsevišķi.
42 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nepārdot atsevišķi.
63 apvalkotās tabletes. Vairāku kastīšu iepakojuma daļa. Nepārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Ievadiet nedēļas dienas, sākot ar 1. ārstēšanas dienu. Atzīmējiet apli pēc katras tabletes lietošanas.

Lietojiet Kisqali devu vienu reizi dienā 3 nedēļas, kam seko 1 pārtraukuma nedēļa.

Šajā nedēļā Kisqali nelieto.

Diena

Nedēļa

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Īrija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/17/1221/007	63 (3 x 21) apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH blisteros)
EU/1/17/1221/008	63 (3 x 21) apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH blisteros)
EU/1/17/1221/009	126 (3 x 42) apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH blisteros)
EU/1/17/1221/010	126 (3 x 42) apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH blisteros)
EU/1/17/1221/011	189 (3 x 63) apvalkotās tabletes (PHTFE/PVH blisteros)
EU/1/17/1221/012	189 (3 x 63) apvalkotās tabletes (PA/Al/PVH blisteros)

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Kisqali 200 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Kisqali 200 mg tabletes
ribociclibum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Novartis Europharm Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. CITA

Pirmdiena
Otrdiena
Trešdiena
Ceturtdiena
Piektdiena
Sestdiena
Svētdiena

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Kisqali 200 mg apvalkotās tabletes *ribociclibum*

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiest ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt

1. Kas ir Kisqali un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Kisqali lietošanas
3. Kā lietot Kisqali
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Kisqali
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Kisqali un kādam nolūkam to lieto

Kas ir Kisqali

Kisqali satur aktīvo vielu ribociklibu, kas pieder zāļu grupai, ko sauc par ciklīn-atkarīgās kināzes (CDK) 4 un 6 inhibitoriem.

Kādam nolūkam Kisqali lieto

Kisqali lieto pacientiem ar krūts vēža veidu, ko sauc par hormonu receptora pozitīvu un cilvēka epidermālās augšanas faktora receptora (HER2)-negatīvu krūts vēzi, kas ir:

- lokalizēts krūts audos vai varētu būt izplatījies limfmezglos krūts rajonā, bez nosakāmas izplatības uz citām ķermeņa daļām, ir ķirurģiski izoperēts, un tam piemīt noteikti kritēriji, kas palielina vēža atgriešanās risku. Kisqali lieto kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru, ko lieto kā hormonālu pretvēža terapiju (agrīnas krūts vēža ārstēšanai). Sievietes, kuras vēl nav sasniegušas menopauzes vecumu, un vīrieši tiks ārstēti arī ar zālēm, ko sauc par luteinizējošo hormonu atbrīvojošā hormona (LHAH) agonistu, kas bloķē dažu hormonu veidošanos;
- progresējis vai metastātisks. Tas nozīmē, ka vēzis ir izaudzis ārpus krūts un izplatījies uz krūts limfmezgliem (lokāli progresējis) vai izplatījies citās ķermeņa daļās (metastātisks). Kisqali lieto kombinācijā ar aromatāzes inhibitoru vai fulvestrantu, ko lieto kā hormonālo pretvēža terapiju. Sievietes, kuras vēl nav sasniegušas menopauzes vecumu, ārstēs arī ar zālēm, ko sauc par luteinizējošā hormona atbrīvojošā hormona (LHAH) agonistu, kas bloķē dažu hormonu veidošanos.

Kā Kisqali darbojas

Kisqali darbojas, apturot CDK 4 un 6 proteīnu pārraidītos augšanas signālus un tādējādi apturot vēža šūnu augšanu un izplatīšanos. Agrīnā krūts vēža gadījumā tas var novērst vēža atgriešanos pēc operācijas (ārstēšanu pēc operācijas sauc par adjuvantu terapiju). Progresējoša vai metastātiska krūts vēža gadījumā tas var aizkavēt vēža progresēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par to, kā Kisqali darbojas vai kāpēc šīs zāles ir parakstītas Jums, jautājiest savam ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

2. Kas Jums jāzina pirms Kisqali lietošanas

Uzmanīgi sekojiet visiem ārsta norādījumiem. Tie var atšķirties no vispārējās informācijas šajā instrukcijā.

Nelietojiet Kisqali šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret ribociklibu, zemesriekstiem, soju vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja domājat, ka Jums varētu būt alerģija, vaicājiat padomu ārstam.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Kisqali lietošanas konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu.

Ja kaut kas no minētā pirms Kisqali lietošanas attiecas uz Jums, pastāstiet to savam ārstam vai farmaceitam:

- Ja Jums ir drudzis, sāpošs kakls vai čūlas mutē infekciju dēļ (zema balto asins šūnu līmeņa pazīmes).
- Ja Jums ir jebkādas aknu problēmas vai ja iepriekš ir bijusi jebkāda aknu slimība.
- Ja Jums ir vai ir bijušas sirds slimības vai sirdsdarbības ritma traucējumi, piemēram, neregulāra sirdsdarbība, ieskaitot stāvokli, ko sauc par pagarinātā QT sindromu (QT intervāla pagarināšanās) vai zems kālija, magnija, kalcija vai fosfora līmenis asinīs.

Ja kaut kas no minētā ārstēšanas ar Kisqali laikā attiecas uz Jums, pastāstiet to savam ārstam vai farmaceitam:

- Ja Jums ir kāds no šiem simptomiem: izsitumi, apsārtusi āda, pūslīši uz lūpām, acīm vai mutes, ādas lobīšanās, stiprs drudzis, gripai līdzīgi simptomi un palielināti limfmezgli (var būt smagas ādas reakcijas pazīmes).
Smagas ādas reakcijas gadījumā ārsts lūgs Jūs nekavējoties pārtraukt ārstēšanu ar Kisqali.
- Apgrūtināta elpošana, klepus un elpas trūkums (var būt plaušu vai elpošanas traucējumu pazīmes).
Ja nepieciešams, ārsts var pārtraukt vai samazināt Jūsu Kisqali devu vai nolemt pilnībā pārtraukt ārstēšanu ar Kisqali.

Uzraudzība ārstēšanās ar Kisqali laikā

Jums būs jāveic regulāras asins analīzes pirms ārstēšanās un ārstēšanās ar Kisqali laikā, lai pārbaudītu aknu darbību un asins šūnu skaitu (balto asins šūnu, sarkano asins šūnu un trombocītu) un elektrolītus (sāļus asinīs, tai skaitā kāliju, kalciju, magniju un fosfātus) Jūsu organismā. Tiks kontrolēta arī Jūsu sirds aktivitāte pirms ārstēšanās un ārstēšanās laikā ar pārbaudi, ko sauc par elektrokardiogrammu (EKG). Ja nepieciešams, ārstēšanas laikā ar Kisqali tiks veiktas papildu analīzes, lai novērtētu Jūsu nieru darbību. Ja nepieciešams, ārsts var samazināt Kisqali devu vai uz laiku to pārtraukt, lai ļautu atjaunoties aknām, nierēm, asins šūnām, elektrolītu līmeņiem vai sirds aktivitātei. Jūsu ārsts var arī izlemt pilnībā pārtraukt ārstēšanu ar Kisqali.

Bērni un pusaudži

Kisqali nedrīkst lietot bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam.

Citas zāles un Kisqali

Pirms Kisqali lietošanas pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot receptu un bezreceptu zāles, augu izcelsmes zāles vai uztura bagātinātājus, jo tās var ietekmēt Kisqali iedarbību. Vienmēr pastāstiet savam ārstam, ja pēc Kisqali terapijas sākšanas Jums ir parakstītas jaunas zāles.

Tas sevišķi attiecināms uz:

- tamoksifēnu – citas zāles vēža ārstēšanai;
- dažām zālēm, ko lieto sēnīšu infekciju ārstēšanai, piemēram, ketokonazolu, itraconazolu, vorikonazolu vai posakonazolu;
- dažām zālēm, ko lieto HIV/AIDS ārstēšanai, piemēram, ritonavīru, sahinavīru, indinavīru, lopinavīru, nefinavīru, telaprevīru un efavirenzu;

- dažām zālēm, ko lieto, lai ārstētu lēkmes vai krampjus (pretepilepsijas zāles), piemēram, karbamazepīnu un fenitoīnu;
- asinszāli (zināma arī kā *Hypericum perforatum*) – augu izcelsmes zālēm, ko lieto depresijas un citu stāvokļu ārstēšanai;
- dažām zālēm, ko lieto sirds ritma traucējumu vai paaugstināta asinsspiediena ārstēšanai, piemēram, amiodaronu, disopiramīdu, prokaīnamīdu, hinidīnu, sotalolu un verapamilu;
- zālēm pret malāriju, piemēram, hlorohīnu;
- antibiotiskiem līdzekļiem, piemēram, klaritromicīnu, telitromicīnu, moksifloksacīnu, rifampicīnu, ciprofloksacīnu, levofloksacīnu un azitromicīnu;
- dažām zālēm, ko lieto sedācijai vai anestēzijai, piemēram, midazolāmu;
- dažām zālēm, ko lieto kā antipsihotiskos līdzekļus, piemēram, haloperidolu;
- zālēm, ko lieto stenokardijas ārstēšanai, piemēram, bepridilu;
- metadonu, ko lieto sāpju vai opiātu atkarības ārstēšanai;
- tādām zālēm kā intravenozi lietojams ondansetrons, ko lieto, lai novērstu slikto dūšu vemšanu, ko izraisa ķīmijterapija (ārstēšana ar pretaudzēju zālēm).

Kisqali var paaugstināt vai pazemināt citu zāļu līmeni asinīs. Tas sevišķi attiecināms uz:

- tamoksifēnu – citas zāles vēža ārstēšanai;
- zālēm, ko lieto labdabīgas prostatas hiperplāzijas simptomu ārstēšanai, piemēram, alfuzosīnu;
- antiaritmiskiem līdzekļiem, piemēram, amiodaronu vai hinidīnu;
- antipsihotiskiem līdzekļiem, piemēram, pimoziādu vai kvetiapiānu;
- zālēm, ko lieto, lai koriģētu lipīdu līmeni asinīs, piemēram, simvastatīnu vai lovastatīnu, pitavastatīnu, pravastatīnu vai rosuvastatīnu;
- zālēm, ko lieto paaugstināta cukura līmeņa asinīs ārstēšanai (piem., cukura diabēts), piemēram, metformīnu;
- zālēm, ko lieto sirdsdarbības traucējumu ārstēšanai, piemēram, digoksīnu;
- zālēm, ko lieto pulmonālās arteriālās hipertensijas un erektilās disfunkcijas ārstēšanai, piemēram, sildenafilu;
- zālēm, ko lieto, lai ārstētu pazeminātu asinsspiedienu vai migrēnu, piemēram, ergotamīnu vai dihidroergotamīnu;
- dažām zālēm, ko lieto epileptisku lēkmju ārstēšanai vai ko lieto sedācijai vai anestēzijai, piemēram, midazolāmu;
- zālēm, ko lieto, lai ārstētu miega traucējumus, piemēram, triazolāmu;
- pretsāpju zālēm, piemēram, alfentanilu un fentanilu;
- zālēm, ko lieto, lai ārstētu kuņģa-zarnu trakta darbības traucējumus, piemēram cisapriādu;
- zālēm, ko lieto, lai novērstu orgānu transplantāta atgrūšanu, piemēram, takrolimu, sirolimu un ciklosporīnu (lieto arī iekaisuma ārstēšanai reimatoīdā artrīta un psoriāzes gadījumā);
- everolimu, ko lieto dažādu veidu vēžu un tuberozās sklerozes ārstēšanai (lieto arī, lai novērstu orgānu transplantāta atgrūšanu).

Jautājiet ārstam vai farmaceitam, ja neesat pārliecināts, vai Jūsu zāles ir kādas no iepriekš minētajām.

Kisqali kopā ar uzturu un dzērienu

Neēdiet greipfrūtus vai ēdienu, kas satur greipfrūtu, vai nedzeriet sulu, kas satur greipfrūtu, ārstēšanās ar Kisqali laikā. Tie var izmainīt to, kā Kisqali tiek pārstrādāts organismā un var palielināt Kisqali daudzumu asinīs.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Jūsu ārsts ar Jums apspriedīs iespējamos riskus, lietojot Kisqali grūtniecības laikā.

Grūtniecība un sievietes reproduktīvā vecumā

Kisqali nedrīkst lietot grūtniecības laikā, jo tas var radīt kaitējumu nedzimušajam bērnam. Ja Jūs esat sieviete reproduktīvā vecumā, pirms ārstēšanas ar Kisqali uzsākšanas Jums jābūt negatīvam

grūtniecības testa rezultātam. Jums jāizmanto efektīva kontracepcijas metode (piemēram, dubulta kontracepcijas barjermetode kā prezervatīvs un diafragma) Kisqali lietošanas laikā un vismaz 21 dienu pēc pēdējās devas. Jautājiert ārstam par efektīvas kontracepcijas iespējām.

Barošana ar krūti

Jūs nedrīkstat barot ar krūti Kisqali lietošanas laikā un vismaz 21 dienu pēc pēdējās devas.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Ārstēšana ar Kisqali var izraisīt nogurumu, reiboni vai griešanās sajūtu. Tāpēc jāievēro piesardzība, ārstēšanas ar Kisqali laikā vadot transportlīdzekļus vai apkalpojot mehānismus.

Kisqali satur sojas lecitīnu

Ja Jums ir alerģija pret zemesriekstiem vai soju, nelietojiet šīs zāles.

3. Kā lietot Kisqali

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teikusi. Ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums pastāstīs precīzi, cik tabletes jālieto un kurās dienās tās jālieto. Neskaidrību gadījumā vaicājiert ārstam, farmaceitam vai medmāsai. Nemainiet Kisqali devu vai shēmu, nekonsultējoties ar ārstu.

Nepārsniedziet ieteikto devu, ko ārsts Jums nozīmējis.

Cik daudz Kisqali lietot

	Ieteicamā Kisqali sākuma deva	Tablešu skaits
Agrīns krūts vēzis	400 mg vienu reizi dienā	2 tabletes pa 200 mg
Progresējošs vai metastātisks krūts vēzis	600 mg vienu reizi dienā	3 tabletes pa 200 mg
Piezīme: Ārstēšanās cikls ilgst 28 dienas. 28 dienu ciklā lietojiet Kisqali vienu reizi dienā tikai no 1. līdz 21. dienai. Nelietojiet Kisqali no 22. līdz 28. cikla dienai.		

- Kisqali iepakojuma ārējā kastīte satur “kalendāra rīku”, kas ļauj sekot Kisqali dienas devai, atzīmējot apli pēc katras tabletes lietošanas 28 dienu ciklā.
- Ārsts Jums pastāstīs precīzi, cik Kisqali tabletes jālieto; dažos gadījumos (piemēram, ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi) ārsts var likt Jums lietot mazāku Kisqali devu.

Ir ļoti svarīgi sekot ārsta norādījumiem. Ja Jums rodas noteiktas blakusparādības, ārsts var lūgt Jums lietot mazāku devu, uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar Kisqali vai pārtraukt to pavisam.

Kad lietot Kisqali

Lietojiet Kisqali vienu reizi dienā vienā un tajā pašā laikā katru dienu, vēlams no rīta. Tas palīdzēs Jums atcerēties lietot zāles un pamanīt visas iespējamās blakusparādības, lai jūs varētu nekavējoties sazināties ar savu ārstu.

Kā lietot Kisqali

Kisqali tabletes jānorij veselas (tabletes nedrīkst košļāt, sasmalcināt vai sadalīt pirms norīšanas). Nelietojiet tableti, kas ir sadalīta, ieplaisājusi vai kā citādi bojāta.

Kisqali ar uzturu un dzērienu

Jums vajadzētu lietot Kisqali vienu reizi dienā katru dienu vienā un tajā pašā laikā, vēlams no rīta. Jūs varat to lietot neatkarīgi no ēdienreizēm.

Cik ilgi jālieto Kisqali

Lietojiet Kisqali vienu reizi dienā no 1. līdz 21. dienai 28 dienu ciklā. Turpiniet ārstēšanu ar Kisqali tik ilgi, cik ārsts Jums teiks.

Agrīnā krūts vēža gadījumā ieteicamais maksimālais ārstēšanas ilgums ir 3 gadi. Progresējoša vai metastātiska krūts vēža gadījumā šī ir ilgtermiņa ārstēšana. Jūsu ārsts regulāri pārbaudīs Jūsu stāvokli, lai pārbaudītu, ka ārstēšanai ir vēlamā iedarbība.

Ja esat lietojis Kisqali vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis pārāk daudz tablešu, vai kāds cits lietojis šīs zāles, nekavējoties sazinieties ar ārstu vai slimnīcu un lūdziet padomu. Parādiet Kisqali iepakojumu. Var būt nepieciešama medicīniskā ārstēšana.

Ja esat izlaidis Kisqali devu

Ja Jums ir vemšana pēc zāļu lietošanas vai aizmirstat lietot devu, izlaidiet aizmirsto devu tajā dienā. Lietojiet nākamo devu ierastajā laikā nākošajā dienā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu izlaisto devu. Tā vietā pagaidiet, līdz pienāk laiks nākamajai ieplānotajai devai, un tad lietojiet ierasto devu.

Ja pārtraucat lietot Kisqali

Ja domājat, ka Jūsu deva ir pārāk liela vai pārāk maza, sazinieties ar savu ārstu. Nepārtrauciet lietot Kisqali, ja vien ārsts Jums tā nav teicis. Ārstēšanas ar Kisqali pārtraukšana var izraisīt Jūsu vēža progresēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Uzmanīgi izlasiet šo punktu. Vispirms ir norādītas blakusparādības, kas varētu būt nopietnas ("Dažas blakusparādības var būt nopietnas"), pēc tam visas pārējās blakusparādības ("Citas iespējamās blakusparādības") sastopamības biežuma samazināšanās secībā.

Agrīns krūts vēzis

Dažas blakusparādības var būt nopietnas

Ārsts var lūgt Jums lietot mazāku devu, uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar Kisqali vai pārtraukt to pavisam. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja ārstēšanas ar Kisqali laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- Drudzis, svīšana vai drebuļi, klepus, gripai līdzīgi simptomi, ķermeņa masas zudums, elpas trūkums, asinis krēpās, čūlas uz ķermeņa, siltas vai sāpīgas vietas uz ķermeņa, caureja vai sāpes vēderā, ļoti liels nogurums (infekcijas pazīmes vai simptomi). *Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).*
- Drudzis, drebuļi, vājums un biežas infekcijas ar simptomiem, piemēram, sāpēm kaklā un čūlām mutē. Tās var būt samazināta balto asins šūnu skaita pazīmes (*ļoti bieži, var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem*) vai samazināta limfocītu, kas ir īpašs balto asins šūnu veids, skaita pazīmes (*bieži, var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem*).
- Novirzes asins analīžu rādītājos, kas sniedz informāciju par aknu veselību (izmainīti aknu funkcionālie testi). *Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).*
- Spontāna asiņošana vai zilumu rašanās (samazināta trombocītu skaita asinīs pazīme). *Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem).*
- Samazināts kālija līmenis asinīs, kas var izraisīt sirds ritma traucējumus. *Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem).*

- Sāpes krūtīs vai diskomforts, izmaiņas sirdsdarbībā (paātrināta vai palēnināta), sirdsklauves, neskaidra galva, ģībonis, reibonis, lūpu iekrāsošanās zilā krāsā, elpas trūkums, apakšējo ekstremitāšu vai ādas tūska (tās var būt sirds darbības traucējumu pazīmes). *Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem).*
- Nogurums, niezoša dzeltena āda vai acu baltumi, slikta dūša vai vemšana, apetītes zudums, sāpes augšējā labajā vēdera zonā, tumšs vai brūns urīns, asiņošana vai zilumi, kas rodas vieglāk nekā parasti (tās var būt aknu darbības traucējumu pazīmes). *Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem).*
- Plaušu iekaisums, kas var izraisīt sausu klepu, sāpes krūtīs, drudzi, elpas trūkumu un apgrūtinātu elpošanu (tās var būt intersticiālas plaušu slimības/pneimonīta pazīmes, kas, ja tās ir smagas, var būt dzīvībai bīstamas). *Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem).*
- Iekaisis kakls vai čūlas mutē ar vienu drudža epizodi vismaz 38,3 °C vai drudzi virs 38 °C ilgāk par vienu stundu un/vai ar infekciju (febrilā neitropēnija). *Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).*

Citas iespējamās blakusparādības

Citas blakusparādības ietver turpmāk uzskaitītās. Ja šīs blakusparādības kļūst smagas, pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Iekaisis kakls, iesnas, drudzis (elpceļu infekcijas pazīmes)
- Sāpīga un bieža urinēšana (urīnceļu infekcijas pazīmes)
- Slikta dūša (nelabums)
- Galvassāpes
- Nogurums (nespēks)
- Astēnija (vājums)
- Alopēcija (matu izkrišana vai mati kļūst plānāki)
- Caureja
- Aizcietējums
- Klepus
- Sāpes vēderā
- Pireksija (drudzis)

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Izsitumi
- Reibonis vai viegls reibonis
- Nogurums, bāla āda (iespējama zema sarkano asins šūnu daudzuma pazīme, anēmija)
- Vemšana
- Pruritus (nieze)
- Perifērā tūska (pietūkušas rokas, potītes vai pēdas)
- Aizdusa (elpas trūkums, apgrūtināta elpošana)
- Stomatīts (mutes čūlas ar smaganu iekaisumu)
- Mutes un rīkles sāpes (iekaisis kakls)
- Samazināts kalcija līmenis asinīs, kas dažkārt var izraisīt krampjus
- Samazināta ēstgriba
- Novirzes nieru asins analīžu rādītājos (augsts kreatinīna līmenis asinīs)

Progresējošs vai metastātisks krūts vēzis

Dažas blakusparādības var būt nopietnas

Ārsts var lūgt Jums lietot mazāku devu, uz laiku pārtraukt ārstēšanu ar Kisqali vai pārtraukt to pavisam. Nekavējoties pastāstiet savam ārstam, ja ārstēšanas ar Kisqali laikā Jums rodas kāds no šiem simptomiem:

- Drudzis, svīšana vai drebuļi, klepus, gripai līdzīgi simptomi, ķermeņa masas zudums, elpas trūkums, asinis krēpās, čūlas uz ķermeņa, siltas vai sāpīgas vietas uz ķermeņa, caureja vai sāpes

vēderā, ļoti liels nogurums (infekcijas pazīmes vai simptomi). *Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).*

- Drudzis, drebuļi, vājums un biežas infekcijas ar simptomiem, piemēram, sāpēm kaklā un čūlām mutē (samazināta leikocītu vai limfocītu, kas ir balto asins šūnu veidi, skaits pazīme). *Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).*
- Novirzes asins analīžu rādītājos, kas liecina par aknu darbību (izmainīti aknu funkcionālie testi). *Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem).*
- Spontāna asiņošana vai zilumu rašanās (samazināta trombocītu skaits asinīs pazīme). *Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem).*
- Iekaisis kakls vai čūlas mutē ar vienu drudža epizodi vismaz 38,3°C vai drudzi virs 38°C ilgāk par vienu stundu un/vai ar infekciju (febrilā neitropēnija). *Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem).*
- Nogurums, niezoša dzeltena āda vai acu baltumi, slikta dūša vai vemšana, apetītes zudums, sāpes augšējā labajā vēdera zonā, tumšs vai brūns urīns, vai ja asiņošana vai asins izplūdumi rodas biežāk nekā parasti (tās var būt aknu darbības traucējumu pazīmes). *Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem).*
- Samazināts kālija līmenis asinīs, kas var izraisīt sirds ritma traucējumus. *Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem).*
- Sāpes krūtīs vai diskomforts, izmaiņas sirdsdarbībā (ātra vai lēna), sirdsklauves, neskaidra galva, ģībonis, reibonis, lūpas iekrāsojas zilā krāsā, elpas trūkums, apakšējo ekstremitāšu vai ādas tūska (tās var būt sirds traucējumu pazīmes). *Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem).*
- Plaušu iekaisums, kas var izraisīt sausu klepu, sāpes krūtīs, drudzi, elpas trūkumu un apgrūtinātu elpošanu (tās var būt intersticiālas plaušu slimības/pneimonīta pazīmes, kas, ja tās ir smagas, var būt dzīvībai bīstamas). *Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem).*
- Nopietna infekcija ar paātrinātu sirdsdarbību, elpas trūkumu vai paātrinātu elpošanu, drudzi un drebuļiem (tās var būt sepses, kas ir infekcija asinsrites sistēmā, pazīmes, un tā var būt dzīvību apdraudoša). *Retāk (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem).*
- Smaga ādas reakcija, kas var ietvert kādu no šiem simptomiem: izsitumi, apsārtusi āda, pūslīši uz lūpām, acīm vai mutes, ādas lobīšanās, stiprs drudzis, gripai līdzīgi simptomi, palielināti limfmezgli (toksiska epidermas nekrolīze [TEN]). *Biežums nav zināms (biežumu nevar noteikt pēc pieejamajiem datiem).*

Citas iespējamās blakusparādības

Citas blakusparādības ietver turpmāk uzskaitītās. Ja šīs blakusparādības kļūst smagas, pastāstiet savam ārstam, farmaceitam vai medmāsi.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem)

- Nogurums, bāla āda (iespējamā pazīme mazam sarkano asins šūnu skaitam, anēmija)
- Iekaisis kakls, iesnas, drudzis (elpceļu infekcijas pazīmes)
- Sāpīga un bieža urinēšana (urīnceļu infekcijas pazīmes)
- Samazināta apetīte
- Galvassāpes
- Reibonis vai apreibuma sajūta
- Aizdusa (elpas trūkums, apgrūtināta elpošana)
- Klepus
- Slikta dūša (nelabums)
- Caureja
- Vemšana
- Aizcietējums
- Vēdera sāpes
- Stomatīts (čūlas mutē ar smaganu iekaisumu)
- Dispepsija (kuņģa darbības traucējumi, gremošanas traucējumi, grēmas)
- Alopēcija (matu izkrišana vai mati kļūst plānāki)
- Izsitumi
- Prurīts (nieze)

- Muguras sāpes
- Nogurums
- Perifēra tūska (pietūkušas plaukstas, potītes vai pēdas)
- Pireksija (drudzis)
- Astēnija (vājums)

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- Sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana un caureja (gastroenterīta, kas ir kuņģa-zarnu trakta infekcija, pazīmes)
- Pazemināts kalcija līmenis asinīs, kas dažreiz var izraisīt krampjus
- Pazemināts fosfātu līmenis asinīs
- Vertigo (griešanās sajūta)
- Acu asarošana
- Sausas acis
- Pazemināts kālija līmenis asinīs, kas var izraisīt sirds ritma traucējumus
- Disgeizija (neparasta garša mutē)
- Sausa āda
- Eritēma (ādas apsārtums)
- Vitiligo (ādas krāsas zudums atsevišķos laukumos)
- Sāpes rīklē (iekaisis kakls)
- Sausa mute
- Patoloģisks nieru asins analīžu rezultāts (augsts kreatinīna līmenis asinīs)

Reti (var skart līdz 1 no 1 000 cilvēkiem)

- Ādas reakcija, kas izraisa sarkanus plankumus vai laukumus uz ādas, kas var izskatīties kā mērķis vai “bullā acs” ar tumši sarkanu centru, ko ieskauj bālāki sarkani gredzeni (daudzformu eritēma).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Kisqali

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un blistera pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Šīm zālēm nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt jebkādu iepakojuma bojājumu vai ja ir jebkādu izmaiņu pazīmes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiert farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Kisqali satur

- Aktīvā viela ir ribociklibs. Katra apvalkotā tablete satur ribocikliba sukcinātu, kas atbilst 200 mg ribocikliba.
- Citas sastāvdaļas ir:
Tabletes kodols: mikrokristāliskā celuloze; krospovidons (A tips); mazaizvietota hidroksipropilceluloze; magnija stearāts; koloidālais bezūdens silīcija dioksīds.
Apvalka materiāls: melnais dzelzs oksīds (E172); sarkanais dzelzs oksīds (E172); sojas lecitīns (E322) (skatīt “Kisqali satur sojas lecitīnu” 2. punktā); polivinilspirts (daļēji hidrolizēts); talks; titāna dioksīds (E171); ksantāna sveķi.

Kisqali ārējais izskats un iepakojums

Kisqali tiek izplatīts kā apvalkotās tabletes blisteros.

Apvalkotās tabletes ir gaiši pelēcīgi violetas, bez dalījuma līnijas, apaļas, ar iespaidumu “RIC” vienā pusē un “NVR” otrā pusē.

Ir pieejami šādi iepakojuma lielumi: iepakojumi pa 21, 42 vai 63 apvalkotajām tabletēm un vairāku kastīšu iepakojumi pa 63 (3 iepakojumi pa 21), 126 (3 iepakojumi pa 42) vai 189 (3 iepakojumi pa 63) apvalkotajām tabletēm.

Kisqali iepakojumi, kas satur 63 tabletes, ir paredzēti pacientiem, kuri lieto ribocikliba 600 mg dienas devu (3 tabletes vienu reizi dienā).

Kisqali iepakojumi, kas satur 42 tabletes, ir paredzēti pacientiem, kuri lieto ribocikliba 400 mg dienas devu (2 tabletes vienu reizi dienā).

Kisqali iepakojumi, kas satur 21 tableti, ir paredzēti pacientiem, kuri lieto viszemāko ribocikliba 200 mg dienas devu (1 tableti vienu reizi dienā).

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Īrija

Ražotājs

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
90429 Nuremberg
Vācija

Lek Pharmaceuticals d.d.
Verovškova Ulica 57
1526 Ljubljana
Slovēnija

Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC
Verovškova Ulica 57
1000 Ljubljana
Slovēnija

Novartis Pharma GmbH
Sophie-Germain-Strasse 10
90443 Nürnberg
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

Novartis s.r.o.
Tel: +420 225 775 111

Danmark

Novartis Healthcare A/S
Tlf.: +45 39 16 84 00

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

Novartis (Hellas) A.E.B.E.
Τηλ: +30 210 281 17 12

España

Novartis Farmacéutica, S.A.
Tel: +34 93 306 42 00

France

Novartis Pharma S.A.S.
Tél: +33 1 55 47 66 00

Hrvatska

Novartis Hrvatska d.o.o.
Tel. +385 1 6274 220

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Novartis Farma S.p.A.
Tel: +39 02 96 54 1

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

Magyarország

Novartis Hungária Kft.
Tel.: +36 1 457 65 00

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 111

Norge

Novartis Norge AS
Tlf: +47 23 05 20 00

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

Novartis Poland Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 375 4888

Portugal

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.
Tel: +351 21 000 8600

România

Novartis Pharma Services Romania SRL
Tel: +40 21 31299 01

Slovenija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +386 1 300 75 50

Slovenská republika

Novartis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 5542 5439

Suomi/Finland

Novartis Finland Oy
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

Κύπρος

Novartis Pharma Services Inc.
Τηλ: +357 22 690 690

Sverige

Novartis Sverige AB
Tel: +46 8 732 32 00

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<https://www.ema.europa.eu>